

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201270465** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2013.03.29

(22) Дата подачи заявки
2010.09.25

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
C07K 16/26 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(54) **НОВЕЙШИЕ МОДУЛЯТОРЫ**

(31) 61/246,067; 61/306,321; 61/358,749

(32) 2009.09.25; 2010.02.19; 2010.06.25

(33) US

(86) PCT/US2010/050313

(87) WO 2011/038302 2011.03.31

(88) 2011.08.18

(71) Заявитель:
КСОМА ТЕКНОЛОДЖИ ЛТД. (US)

(72) Изобретатель:
Корбин Джон, Уайт Марк Лесли,
Уотсон Сьюзан Р., Бхаскар Винай (US)

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

(57) Представлены антитела, модулирующие сигнализацию рецептора инсулина.

201270465
A1

201270465

A1

НОВЕЙШИЕ МОДУЛЯТОРЫ

ОПИСАНИЕ

Перекрестная ссылка на родственную заявку на изобретение

[0001] Данная заявка на изобретение истребует приоритет предварительной заявки на патент США No. 61/246067 от 25 сентября 2009 г., предварительной заявки на патент США No. 61/306321 от 19 февраля 2010 г. и предварительной заявки на патент США No. 61/358749 от 25 июня 2010 г., каждая из которых включена в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки.

Область техники

[0002] Данное изобретение описывает новейшие модуляторы и/или агонисты сигнального комплекса инсулин/рецептор инсулина, а также способы скрининга таких модуляторов и/или агонистов. Такие модуляторы и/или агонисты могут, например, использоваться для лечения субъектов млекопитающих, страдающих от диабета 2 типа, ожирения, гипергликемии, гиперинсулинемии, передозировки инсулина, хронического заболевания почек, диабета 1 типа, резистентности к инсулину и других болезненных состояний и условий, характеризующихся резистентностью к инсулину, или для профилактики подобных состояний у субъекта, характеризующегося риском возникновения таких состояний.

Уровень техники

[0003] Данное изобретение описывает новейшие модуляторы и/или агонисты сигнального комплекса инсулин/рецептор инсулина, способы скрининга таких модуляторов и/или агонистов и применение таких модуляторов и/или агонистов в лечении или профилактике болезненных состояний и условий, характеризующихся аномальной выработкой и/или использованием инсулина.

[0004] Пептидный гормон инсулин является основным регулятором гомеостаза глюкозы и роста клеток. Первый этап действия инсулина состоит в связывании гормона с рецептором инсулина (INSR), встроенным гликопротеином мембраны, обозначаемым также CD220 или HNF5. INSR принадлежит к

суперсемейству рецепторов факторов роста тирозинкиназы и состоит из двух внеклеточных α -единиц, связывающих инсулин, и двух трансмембранных β -субъединиц с присущей им тирозинкиназной активностью. Аминокислотная последовательность INSR описана в патенте США 4761371 и в виде эталонной последовательности NCBI NP_000199.2. INSR экспрессируется в двух изоформах - INSR-A и INSR-B. Трехмерная структура интактного гомодимерного фрагмента эктодомена INSR человека была изучена с использованием рентгеновской кристаллографии (WO 07/147213). Изоформы INSR также образуют гетеродимеры INSR-A/INSR-B и гибридные рецепторы INSR/IGF-1R, чья роль в физиологии и заболевании еще до конца не выяснена (Belfiore et al, *Endocrine Rev.*, 30(6):586-623, 2009).

[0005] При связывании инсулина с INSR, рецептор активируется аутофосфорилированием тирозина, и тирозинкиназа INSR фосфорилирует различные эффекторные молекулы, включая субстрат инсулинового рецептора-1 (IRS-1), что приводит гормон к действию (Ullrich et al, *Nature* 313: 756-761, 1985; Goldfine et al, *Endocrine Reviews* 8: 235-255, 1987; White and Kahn, *Journal Biol. Chem.* 269: 1-4, 1994). Связывание IRS-1 и фосфорилирование, в конце концов, приводит к повышению количества молекул высокоаффинного переносчика глюкозы (Glut4) на внешней мембране реагирующих на инсулин тканей, включая мышечные клетки и жировую ткань, и, следовательно, к повышению усвоения глюкозы из крови в этих тканях. Glut4 переносится из клеточных везикул к поверхности клетки, где он может опосредовать транспорт глюкозы в клетку. Снижение передачи сигнала INSR приводит к снижению усвоения глюкозы клетками, гипергликемии (повышению количества циркулирующей глюкозы) и всем остальным последствиям.

[0006] Снижение в поглощении глюкозы может привести к резистентности к инсулину, что описывается состоянием, при котором физиологических количеств инсулина недостаточно для выработки нормального ответа на инсулин клетками или тканями. Тяжелая степень резистентности к инсулину ассоциируется с диабетом, в то время как менее тяжелая степень резистентности к

инсулину также ассоциируется с целым рядом болезненных состояний и условий, присутствующих примерно у 30-40% лиц, не страдающих диабетом (проанализировано в Woods et al, End, Metab & Immune Disorders – Drug Targets 9: 187-198, 2009).

[0007] Имеющиеся на данный момент способы лечения диабета и резистентности к инсулину направлены на улучшение секреции инсулина, снижение выработки глюкозы и повышение действия инсулина.

[0008] В настоящее время существуют различные фармакологические способы лечения диабета 2 типа (Scheen et al, Diabetes Care, 22(9):1568-1577, 1999; Zangeneh et al, Mayo Clin. Proc. 78: 471-479, 2003; Mohler et al, Med Res Rev 29(1): 125-195, 2009). Они действуют посредством различных механизмов действия:

1) сульфонилмочевина (например, глимепирид, глисентид, сульфонилмочевина, АУ31637) существенно стимулирует секрецию инсулина;

2) бигуаниды (например, метформин) действуют путем способствования утилизации глюкозы, снижая выработку глюкозы в печени и уменьшая выход глюкозы из кишечника;

3) ингибиторы альфа-глюкозидазы (например, акарбоза, миглитол) замедляют расщепление углеводов и последующую абсорбцию из желудка и снижают постпрандиальную гипергликемию;

4) тиазол-идинедионы (например, троглитазон, пиоглитазон, розиглитазон, глипизид, балаглитазон, ривоглитазон, нетоглитазон, троглитазон, энглитазон, AD 5075, T 174, YM 268, R 102380, NC 2100, NIP 223, NIP 221, МК 0767, циглитазон, адаглитазон, CLX 0921, дарглитазон, CP 92768, BM 152054) повышают действие инсулина, способствуя, таким образом, утилизации глюкозы в периферических тканях;

5) глюкагон-подобные пептиды и агонисты (например, эксендин) или их стабилизаторы (например, ингибиторы DPP4, такие как ситаглиптин) усиливают стимулированную глюкозой секрецию инсулина; и

6) инсулин или его аналоги (например, LANTUS®) стимулируют утилизацию глюкозы в тканях и ингибируют выработку глюкозы в

печени.

Представленные выше фармакологические способы могут использоваться индивидуально или в виде комбинированной терапии. Однако каждый способ имеет свои ограничения и нежелательные эффекты. С течением времени снижается ответ на такие агенты у большого процентного показателя субъектов с диабетом 2 типа. У 63% пациентов с диабетом 2 типа отмечается невозможность достижения глобальных уровней $HbA_{1c} < 7\%$ по представлению Американской диабетической ассоциации, и такие пациенты имеют высокий риск развития осложнений. Более того, практически всегда у пациентов отмечают прогрессирование через стадии снижения функции поджелудочной железы. Лечение инсулином обычно начинают после того, как применение диеты, упражнений и пероральных препаратов было безуспешным в соответствующем контроле уровня глюкозы в крови. Недостатками лечения инсулином являются необходимость во введении препарата, потенциальное возникновение гипогликемии и увеличение веса. Вследствие этого, все еще существует настоятельная потребность в новейших противодиабетических препаратах.

[0009] Антитела, связывающиеся с INSR человека, были описаны в следующих источниках: Soos et al, *Biochem. J.* 235: 199-208, 1986; Taylor et al, *Biochem. J.* 242: 123-129, 1987; Prigent et al, *J. Biol. Chem.* 265(17):9970-9977, 1990; Brindle et al, *Biochem. J.* 268: 615-620, 1990; Steele-Perkins and Roth, *J. Biol. Chem.* 265(16): 9458-9463, 1990; McKern et al, *Nature* 443(14): 218-221; Boado et al, *Biotech and BioEng.* 96(2): 381-391; WO04/050016; Roth et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79: 7312-7316, 1982; Morgan et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83: 328-332, 1986; Lebrun et al, *J. Bl. Chem.* 268(15): 11272-11277, 1993; Forsayeth et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 3448-3451, 1987; Forsayeth et al, *J. Biol. Chem.* 262(9): 4134-4140, Goodman et al, *J. Receptor Res.* 14(6-8), 381-398, 1994; Ganderton et al, *Biochem J.* 288: 195-205, 1992; Spasov et al, *Bull. of Exp. Biol. and Med.* 144(1): 46-48, 2007; EP 2 036 574 A1.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010] Данное изобретение описывает полипептидные связывающиеся агенты, например, антитела или их фрагменты, которые модулируют и/или агонизируют сигнальный комплекс инсулин/INSR путем связывания с внеклеточными участками INSR, неучаствующих в комплексе с инсулином, с INSR, участвующих в комплексе с инсулином, или обоими INSR. INSR является связанным с мембраной поверхностным рецептором клеток.

[0011] В одном аспекте изобретение описывает антитело, связывающееся с рецептором инсулина и/или комплексом, включающим инсулин и рецептор инсулина, с равновесной константой диссоциации K_D 10^{-5} М или менее, при этом существует вероятность повышения аффинности связывания или скорости связывания между инсулином и рецептором инсулина (INSR) примерно от 5 до 200 раз. В одном варианте воплощения изобретения антитело способно повышать аффинность связывания или скорость связывания между инсулином и рецептором инсулина от примерно 1,5 раз до примерно 100 раз или от примерно 2 раз до примерно 25 раз. В дальнейшем предусмотрено, что модулирование составляет от примерно 2-кратного до примерно 50-кратного, или от примерно 1,5-кратного до примерно 25-кратного, или от примерно 1,5-кратного до примерно 50-кратного, например, по меньшей мере, 1,5-кратного, 2-кратного, 3-кратного, 4-кратного, 5-кратного, 6-кратного, 7-кратного, 8-кратного, 9-кратного, 10-кратного, 11-кратного, 12-кратного, 13-кратного, 14-кратного, 15-кратного, 16-кратного, 17-кратного, 18-кратного, 19-кратного или 20-кратного, или до 100-кратного, или до 90-кратного, или до 80-кратного, или до 70-кратного, или до 60-кратного, или до 50-кратного, или до 40-кратного, или до 30-кратного, или до 20-кратного, или до 10-кратного. В дополнительном варианте воплощения изобретения антитело повышает свою аффинность или скорость связывания в 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 раз или более, или на значение, входящее в любой диапазон между любыми из указанных значений. В некоторых

вариантах воплощения изобретения аффинность связывания представляет собой любой из показателей K_A , K_D , соотношение скорости ассоциации к скорости диссоциации или соотношение скорости диссоциации к скорости ассоциации. В специфических примерных вариантах воплощения изобретения антитело повышает значение K_A на необходимую кратность или снижает значение K_D на необходимую кратность, или повышает соотношение скорости ассоциации к скорости диссоциации на необходимую кратность, или снижает соотношение скорости диссоциации к скорости ассоциации на необходимую кратность. В некоторых вариантах воплощения изобретения параметр скорости связывания представляет собой скорость ассоциации или скорость диссоциации. В специфических типичных вариантах воплощения изобретения антитело повышает скорость ассоциации или снижает скорость диссоциации. С другой стороны, в некоторых вариантах воплощения изобретения, в которых аффинность связывания не изменяется по существу или определяемым образом, повышение скорости ассоциации и повышение скорости диссоциации может сместить путь передачи сигнала от митогенного пути передачи сигнала до метаболического пути передачи сигнала (усвоение глюкозы).

[0012] В одном варианте воплощения изобретения антитело с повышающейся аффинностью связывания между инсулином и INSR представлено положительным модулятором.

[0013] В другом аспекте изобретения антитело является агонистом.

[0014] В родственном аспекте изобретения антитело, активирующее INSR независимо от инсулина, является аллостерическим агонистом. В определенных вариантах воплощения изобретение описывает аллостерическое антитело-агонист, которое связывается с рецептором инсулина с аффинностью, по меньшей мере, 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} М и: (а) обладает максимальной агонистической активностью, составляющей 20-80% от максимальной агонистической активности инсулина (измерено в ходе анализа рАКТ); (б) при своем присутствии не изменяет EC50 инсулина для INSR более чем в 2 раза; и (в) при своем присутствии не изменяет K_D инсулина для INSR более чем в 2 раза.

[0015] В родственном варианте воплощения изобретения аллостерический агонист вызывает максимальный ответ на агонист, составляющий 80% или менее максимального ответа на агонист инсулина, например, 15-80%, 20-60%, 20-40% или 15-30%. В определенных вариантах воплощения изобретения антитела конститутивно активируют INSR с максимальным агонистическим ответом, составляющим, по меньшей мере, примерно 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%; и до 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или 80% максимального агонистического ответа инсулина. Принимают, что любая комбинация любых конечных точек указанных диапазонов предусмотрена без перечисления каждой возможной комбинации.

[0016] В другом аспекте изобретение описывает антитело, связывающееся с рецептором инсулина и/или комплексом, включающим инсулин и рецептор инсулина, с равновесной константой диссоциации K_D $10^{-5}M$ или менее, при этом существует вероятность ослабления аффинности связывания или скорости связывания между инсулином и рецептором инсулина примерно от 1,5 до 100 раз. В одном варианте воплощения изобретения антитело способно снижать аффинность связывания или скорость связывания между инсулином и рецептором инсулина примерно от 2 раз до 25 раз, или от 1,5 раза до 25 раз, или от 2 раз до 50 раз. В дальнейшем предусмотрено, что модулирование составляет от примерно 2-кратного до примерно 50-кратного, или от примерно 1,5-кратного до примерно 25-кратного, или от примерно 1,5-кратного до примерно 50-кратного, например, по меньшей мере, 1,5-кратного, 2-кратного, 3-кратного, 4-кратного, 5-кратного, 6-кратного, 7-кратного, 8-кратного, 9-кратного, 10-кратного, 11-кратного, 12-кратного, 13-кратного, 14-кратного, 15-кратного, 16-кратного, 17-кратного, 18-кратного, 19-кратного или 20-кратного, или до 100-кратного, или до 90-кратного, или до 80-кратного, или до 70-кратного, или до 60-кратного, или до 50-кратного, или до 40-кратного, или до 30-кратного, или до 20-кратного, или до 10-кратного. В дополнительном варианте воплощения изобретения антитело снижает свою аффинность или скорость связывания в 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40,

45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 раз или более, или на значение, входящее в любой диапазон между любыми из указанных значений. В одном варианте воплощения изобретения аффинность связывания представляет собой любой из показателей K_A , K_D , соотношение скорости ассоциации к скорости диссоциации или соотношение скорости диссоциации к скорости ассоциации. В специфических примерных вариантах воплощения изобретения антитело снижает значение K_A на необходимую кратность или повышает значение K_D на необходимую кратность, или снижает соотношение скорости ассоциации к скорости диссоциации на необходимую кратность, или повышает соотношение скорости диссоциации к скорости ассоциации на необходимую кратность. В некоторых вариантах воплощения изобретения параметр скорости связывания представляет собой скорость ассоциации или скорость диссоциации. В специфических типичных вариантах воплощения изобретения антитело снижает скорость ассоциации или повышает скорость диссоциации.

[0017] В одном варианте воплощения изобретения антитело с понижающейся аффинностью связывания между инсулином и INSR представлено отрицательным модулятором. В некоторых специфических вариантах воплощения изобретения антитело с понижающейся аффинностью связывания между инсулином и INSR представлено антагонистом.

[0018] В еще одном варианте воплощения изобретения антитело с повышающейся или понижающейся аффинностью связывания или параметром скорости связывания между инсулином и рецептором инсулина включает, по меньшей мере, один CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) с последовательностью SEQ ID NO: 151-303. В родственном варианте воплощения изобретения антитело включает переменный участок зрелой тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 151-303. Предусматривается, что любое из указанных выше антител дополнительно включает подходящий участок человека, консенсусной последовательности человека или константный участок человека, например, IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4, или их гибрида.

[0019] В дополнительном варианте воплощения изобретения

антитело с повышающейся или понижающейся аффинностью связывания или параметром скорости связывания между инсулином и рецептором инсулина включает, по меньшей мере, один CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 или LCDR3) с последовательностью SEQ ID NO: 1-150. В еще одном варианте воплощения изобретения антитело включает переменный участок зрелой легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 1-150. Предполагается, что любое из указанных выше антител дополнительно включает константный участок легкой каппа- или лямбда-цепи человека.

[0020] В одном варианте воплощения изобретения антитело связывается с рецептором инсулина. В родственном варианте воплощения изобретения антитело связывается с α -субъединицей INSR. В дополнительном варианте воплощения изобретения антитело связывается с β -субъединицей INSR. В еще одном варианте воплощения изобретения антитело связывается с α - и β -субъединицами рецептора. В родственном варианте воплощения изобретения антитело связывается с комплексом инсулин/рецептор инсулина. В еще одном варианте воплощения изобретения антитело, связывающееся с комплексом инсулин/INSR, не связывается определяемым образом только с рецептором инсулина, например, в присутствии инсулина, или только инсулином.

[0021] В другом аспекте изобретение описывает антитело, специфически связывающееся с рецептором инсулина и/или комплексом, включающим инсулин и рецептор инсулина, с равновесной константой диссоциации K_D 10^{-5} М или менее, и включает, по меньшей мере, один CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) с последовательностью SEQ ID NO: 151-303. В родственном варианте воплощения изобретения антитело включает переменный участок тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 151-303. Предполагается, что любое из указанных выше антител дополнительно включает подходящий участок человека, консенсусной последовательности человека или константный участок человека, например, IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4, или их гибрида.

[0022] В дополнительном варианте воплощения изобретения антитело, специфически связывающееся с рецептором инсулина

и/или комплексом, включающим инсулин и рецептор инсулина, с равновесной константой диссоциации K_D $10^{-5}M$ или менее, включает, по меньшей мере, один CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 или LCDR3) с последовательностью SEQ ID NO: 1-150. В еще одном варианте воплощения изобретения антитело включает переменный участок легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 1-150. Предусматривается, что любое из указанных выше антител дополнительно включает константный участок легкой каппа- или ламбда-цепи человека.

[0023] Дополнительно предусматривается, что любое из описанных выше антител включает один, два, три, четыре, пять или шесть CDR. В одном варианте воплощения изобретения антитело включает один, два или три CDR тяжелой цепи с последовательностями SEQ ID NO: 151-303. В другом варианте воплощения изобретения антитело включает один, два или три CDR легкой цепи с последовательностями SEQ ID NO: 1-150.

[0024] В одном варианте воплощения изобретения антитело связывается с рецептором инсулина. В родственном варианте воплощения изобретения антитело связывается с комплексом инсулин/INSR. В другом варианте воплощения изобретения антитело, связывающееся с комплексом инсулин/INSR, не связывает только рецептор инсулина или только инсулин определяемым образом.

[0025] Дополнительно предусмотрено, что антитело с повышающейся аффинностью связывания или параметром скорости связывания инсулина и рецептора инсулина, активирует рецептор инсулина, по меньшей мере, 10% максимального сигнала инсулина, в некоторых случаях в ходе фосфорилированного АКТ-анализа. В родственном варианте воплощения изобретения INSR активируется, по меньшей мере, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% максимального сигнала инсулина. В другом варианте воплощения изобретения антитело с повышающейся аффинностью связывания или параметром скорости связывания инсулина/INSR активирует менее чем 10% максимального сигнала инсулина, в некоторых случаях в ходе фосфорилированного АКТ-анализа. В родственном варианте воплощения изобретения INSR

активируется менее чем 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% максимального сигнала инсулина. В некоторых вариантах воплощения изобретения INSR не активируется определяемым образом антителом.

[0026] Дополнительно предусмотрено, что антитело снижает уровни глюкозы в крови натощак у субъекта с повышенными уровнями глюкозы в крови, гипергликемией или нарушением, ассоциированным с резистентностью к инсулину относительно нормального диапазона уровней глюкозы. В одном варианте воплощения изобретения положительное модулирующее антитело или агонист снижает уровни глюкозы в крови натощак у субъекта примерно на 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или более.

[0027] В одном варианте воплощения изобретения антитело относится к антителу или его фрагменту, или полипептиду, включающему антигенсвязывающий домен антитела. Типичные антитела или фрагменты антител включают поликлональные антитела, моноклональные антитела, химерные антитела, гуманизированные антитела, человеческие антитела, мультиспецифические антитела, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, доменное антитело (dAb), фрагменты гипервариабельных участков (CDR), CDR-привитые антитела, одноцепочечные антитела (scFv), фрагменты одноцепочечных антител, химерные антитела, диатела, триатела, тетратела, минитело, линейное антитело; хелатное рекомбинантное антитело, тритело или битело, интратело, нанотело, небольшой модулярный иммунофармацевтический препарат (SMIP), белок слияния - иммуноглобулин с антигенсвязывающим доменом, антитело верблюдовых, антитело, содержащее V_HN, или вариант, или производные антител, а также полипептиды, содержащие, по меньшей мере, участок иммуноглобулина, которого достаточно для проведения специфического связывания антигена с полипептидом, такого как одна, две, три, четыре, пять или шесть последовательностей CDR. В одном варианте воплощения изобретения антитело представлено моноклональным антителом. В родственном варианте воплощения изобретения антитело представлено антителом человека.

[0028] В некоторых специфических вариантах воплощения

изобретение исключает антитела грызунов, т.е. антитела, полученные способом гибридомы клеток грызунов (например, мышей, крыс). Такие антитела, полученные способом гибридомы или рекомбинации, будут иметь аминокислотную последовательность каркасного участка грызунов и будут иммуногенными при введении их человеку. В некоторых специфических вариантах воплощения изобретения описаны антитела грызунов в любой из представленных ниже ссылок, включенных сюда во всей своей полноте: Soos et al, Biochem. J. 235: 199-208, 1986; Taylor et al, Biochem. J. 242: 123-129, 1987; Prigent et al, J. Biol. Chem. 265(17):9970-9977, 1990; Brindle et al, Biochem. J. 268: 615-620, 1990; Steele-Perkins and Roth, J. Biol. Chem. 265(16): 9458-9463, 1990; McKern et al, Nature 443(14): 218-221; Boado et al, Biotech and BioEng. 96(2): 381-391; WO04/050016; Roth et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79: 7312-7316, 1982; Morgan et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 328-332, 1986; Lebrun et al, J. Bl. Chem. 268(15): 11272-11277, 1993; Forsayeth et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 3448-3451, 1987; Forsayeth et al, J. Biol. Chem. 262(9): 4134-4140, Goodman et al, J. Receptor Res. 14(6-8), 381-398, 1994; Ganderton et al, Biochem J. 288: 195-205, 1992; Spasov et al, Bull. of Exp. Biol. and Med. 144(1): 46-48, 2007; EP 2 036 574 A1. Однако изобретение может включать гуманизированные версии таких антител грызунов, способы лечения с использованием таких гуманизированных антител и стерильные фармацевтические композиции, включающие такие гуманизированные антитела. В некоторых специфических вариантах воплощения изобретение исключает гуманизированное антитело 83-14, описанное в Boado et al, Biotech and BioEng. 96(2): 381-391 или WO 04/050016.

[0029] В типичных вариантах воплощения изобретение предусматривает следующее:

[0030] моноклональное антитело, содержащее один, два, три, четыре, пять или шесть HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 или LCDR3 с любой из последовательностей SEQ ID NO: 151-303 и SEQ ID NO: 1-150 соответственно, в некоторых случаях включающее одну или две мутации в таких CDR, например, замену

консервативных или неконсервативных аминокислот, и в некоторых случаях скомбинированное, как это указано в Таблице 3;

[0031] моноклональное антитело, содержащее все HCDR1, HCDR2, HCDR3 или переменный участок тяжелой цепи с любой из последовательностей SEQ ID NO: 151-303, в некоторых случаях включающее одну или две мутации в таких CDR, в некоторых случаях дополнительно включающее любой подходящий константный участок тяжелой цепи, например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2 или IgE или их гибрид;

[0032] моноклональное антитело, содержащее все LCDR1, LCDR2, LCDR3 или переменный участок легкой цепи с любой из последовательностей SEQ ID NO: 1-150, в некоторых случаях включающее одну или две мутации в таких CDR, в некоторых случаях дополнительно включающее любой подходящий константный участок легкой цепи, например, константный участок каппа- или лямбда легкой цепи;

[0033] очищенный препарат моноклонального антитела, включающего переменный участок легкой цепи и переменные участки тяжелой цепи с последовательностями SEQ ID NO: 1-303 и в комбинациях, как это указано в Таблице 3;

[0034] моноклональное антитело, связывающееся с одной и той же линейной или трехмерной антигенной детерминантой INSR в качестве антитела, включающего переменный участок с последовательностью SEQ ID NO: 1-303, например, как это определено посредством рентгенологической кристаллографии или с использованием других биофизических или биохимических способов, таких как масс-спектрометрия с дейтерообменом, сканирование аланином и ИФА пептидного фрагмента;

[0035] моноклональное антитело, конкурирующее с антителом, включающим переменный участок с последовательностью SEQ ID NO: 1-303, скомбинированным в некоторых случаях, как это показано в Таблице 3, за связывание с INSR человека более чем примерно на 75%, более чем примерно на 80% или более чем примерно на 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% или 95%.

[0036] В некоторых вариантах воплощения изобретения

антитело включает все три CDR легкой цепи, все три CDR тяжелой цепи или все шесть CDR антитела, включающего переменный участок с последовательностью SEQ ID NO: 1-303. В некоторых типичных вариантах воплощения изобретения два CDR легкой цепи из антитела могут быть скомбинированы с третьим CDR легкой цепи из другого антитела. С другой стороны, LCDR1 из одного антитела может быть скомбинирован с LCDR2 из другого антитела и LCDR3 из третьего антитела, в частности, в случаях с высокой степенью гомологичности CDR. Подобным образом, два CDR тяжелой цепи из антитела могут быть скомбинированы с третьим CDR тяжелой цепи из другого антитела, или HCDR1 из одного антитела может быть скомбинирован с HCDR2 из другого антитела и HCDR3 из третьего антитела, в частности, в случаях с высокой степенью гомологичности CDR.

[0037] Также могут использоваться консенсусные CDR. Любой консенсусный CDR может быть скомбинирован с двумя другими CDR из одной и той же самой цепи (например, тяжелой или легкой) любых описанных здесь антител, например, для образования подходящего переменного участка тяжелой или легкой цепи.

[0038] В другом аспекте изобретение описывает варианты или производные антител, описанных в данной заявке. Например, в одном варианте воплощения изобретения антитело мечено определяемой молекулой, как это описано в тексте данной заявки. В дополнительном варианте воплощения изобретения антитело конъюгировано с описанной здесь гидрофобной молекулой.

[0039] Варианты антител включают антитела с мутацией или изменением в представленной здесь аминокислотной последовательности, включая вставку, делецию или замену аминокислот, например, замену консервативных или неконсервативных аминокислот.

[0040] В некоторых вариантах воплощения изобретения описано антитело, включающее полипептид с аминокислотной последовательностью, которая, по меньшей мере, примерно на 65%, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более идентична переменному участку тяжелой цепи с

последовательностью SEQ ID NO: 151-303, и/или аминокислотной последовательностью, которая, по меньшей мере, примерно на 65%, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более идентична вариабельному участку легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 1-150, и антитело дополнительно включает, по меньшей мере, один, два, три, четыре, пять или все CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 или CDRL3. В некоторых вариантах воплощения изобретения аминокислотная последовательность с процентным показателем идентичности относительно вариабельного участка легкой цепи может включать один, два или три CDR легкой цепи. В других вариантах воплощения изобретения аминокислотная последовательность с процентным показателем идентичности относительно вариабельного участка тяжелой цепи может включать один, два или три CDR тяжелой цепи.

[0041] Предусматривается, что антитела по изобретению могут иметь одну, две или более аминокислотных замен в участках CDR антитела, например, замен консервативных аминокислот.

[0042] В родственном варианте воплощения изобретения изменены остатки в каркасном участке. Каркасные участки тяжелой цепи, которые могут быть изменены, находятся в участках, обозначенных H-FR1, H-FR2, H-FR3 и H-FR4, которые могут окружать остатки CDR тяжелой цепи, и каркасные участки легкой цепи, которые могут быть изменены, находятся в участках, обозначенных L-FR1, L-FR2, L-FR3 и L-FR4, которые могут окружать остатки CDR легкой цепи. Аминокислота в каркасном участке может быть замещена, например, подходящей аминокислотой, идентифицированной в каркасном участке человека или консенсусном каркасном участке человека.

[0043] Дополнительно предусмотрено, что изобретение описывает очищенный полипептид, включающий любую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1-150, слитую с любой аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 151-303, в некоторых случаях комбинированную в виде вариабельных участков тяжелой/легкой цепи, как это указано в Таблице 3, или его

фрагменты, которые включают, по меньшей мере, участок SEQ ID NO: 1-150 и SEQ ID NO: 151-303, скомбинированный в некоторых случаях, как это указано в Таблице 3, при этом полипептид связывает рецептор инсулина, инсулин или комплекс инсулин/рецептор инсулина.

[0044] Предусматривается, что антитела по изобретению, включая полипептиды, включающие все или участок антигенсвязывающего фрагмента с любой последовательностью SEQ ID NO: 1-303, сохраняют аффинность связывания, например, как это измерено по K_D , к рецептору инсулина, инсулину или комплексу инсулин/INSR в размере 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} М или менее (при этом более низкое значение указывает на более высокую аффинность связывания), как это измерено, в некоторых случаях, с помощью поверхностного плазмонного резонанса.

[0045] В некоторых описанных ранее вариантах воплощения изобретение описывает антитело, связывающееся с рецептором инсулина и/или комплексом, включающим инсулин и рецептор инсулина, с равновесной константой диссоциации K_D 10^{-5} М или менее, при этом существует вероятность усиления аффинности связывания между инсулином и рецептором инсулина примерно от 5 до 500 раз. В одном варианте воплощения изобретения антитело характеризуется следующими связующими свойствами с равномерной константой диссоциации K_D : (i) указанное антитело связывается с равномерной константой диссоциации K_D примерно 10^{-5} М, 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} М или менее с комплексом, включающим инсулин (C1) и рецептор инсулина (C2); и (ii) любое значение $K_{[C1C2]A}$, $K_{[AC2]C1}$ или $K_{[AC1]C2}$, по меньшей мере, примерно в 5 раз ниже, чем любое значение K_{AC2} или K_{AC1} . В родственном варианте воплощения изобретения любое значение $K_{[C1C2]A}$, $K_{[AC2]C1}$ или $K_{[AC1]C2}$ примерно от 5 до 200 раз ниже, чем любое значение K_{AC2} или K_{AC1} .

[0046] В некоторых вариантах воплощения изобретения антитело связывается с комплексом инсулин/рецептор инсулина. В дополнительных вариантах воплощения изобретения антитело связывается только с рецептором инсулина в несвязанной форме. В родственном варианте воплощения изобретения антитело не связывается только с рецептором инсулина определяемым образом,

например, в отсутствии инсулина. В определенных вариантах воплощения изобретения антитело способно усиливать аффинность связывания между инсулином и рецептором инсулина, по меньшей мере, примерно в 5 раз, в некоторых случаях примерно в 200 раз, в некоторых случаях примерно в 100 раз. Дополнительно предусматривается, что в некоторых вариантах воплощения изобретения аффинность связывания представляет собой любой из показателей K_A , K_D , соотношение скорости ассоциации к скорости диссоциации или соотношение скорости диссоциации к скорости ассоциации.

[0047] В некоторых вариантах воплощения изобретения для любого из описанных здесь антител разница в аффинности связывания или скорости связывания варьирует от примерно 1,5-кратного до примерно 1000-кратного, или от примерно 1,5-кратного до примерно 500-кратного, или от примерно 1,5-кратного до примерно 100-кратного, или от примерно 2-кратного до примерно 25-кратного, или от примерно 2-кратного до примерно 50-кратного, или от примерно 1,5-кратного до примерно 25-кратного, или от примерно 1,5-кратного до примерно 50-кратного, или от примерно 5-кратного до примерно 500-кратного, или от примерно 5-кратного до примерно 200-кратного, например, по меньшей мере, примерно 1,5-кратного, 2-кратного, 3-кратного, 4-кратного, 5-кратного, 6-кратного, 7-кратного, 8-кратного, 9-кратного, 10-кратного, 11-кратного, 12-кратного, 13-кратного, 14-кратного, 15-кратного, 16-кратного, 17-кратного, 18-кратного, 19-кратного или 20-кратного, или до 500-кратного, или до 200-кратного, или до 150-кратного, или до 100-кратного, или до 90-кратного, или до 80-кратного, или до 70-кратного, или до 60-кратного, или до 50-кратного, или до 40-кратного, или до 30-кратного, или до 20-кратного, или до 10-кратного, или до 5-кратного или до 3-кратного значений.

[0048] В некоторых вариантах воплощения изобретения описано агонистическое антитело, связывающееся с рецептором инсулина с аффинностью, например, K_D 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} М или менее, в некоторых случаях с максимальной агонистической активностью, составляющей 20-100% максимальной

агонистической активности инсулина (измерено путем анализа рАКТ). В родственном аспекте изобретение описывает аллостерическое антитело-агонист, которое связывается с рецептором инсулина с аффинностью, например, K_D 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} 10^{-10} , 10^{-11} М или менее и: (а) обладает максимальной агонистической активностью, составляющей 20-80% от максимальной агонистической активности инсулина (измерено в ходе анализа рАКТ); (б) при своем присутствии не изменяет EC50 инсулина для INSR более чем в 2 или 3 раза; и (в) при своем присутствии не изменяет K_D инсулина для INSR более чем в 2 или 3 раза. Дополнительно предусматривается, что в некоторых вариантах воплощения изобретения аффинность связывания представляет собой любой из показателей K_A , K_D , соотношение скорости ассоциации к скорости диссоциации или соотношение скорости диссоциации к скорости ассоциации.

[0049] Предусматривается в определенных вариантах воплощения изобретения, что любое из описанных выше антител может также обладать слабой агонистической активностью, например, активировать рецептор инсулина, по меньшей мере, на 10% максимального сигнала инсулина, что в некоторых случаях определяется в ходе фосфорилированного анализа АКТ. В дополнительном варианте воплощения изобретения антитело активирует рецептор инсулина менее чем на 10% максимального сигнала инсулина, что в некоторых случаях определяется в ходе фосфорилированного анализа АКТ.

[0050] В некоторых вариантах воплощения изобретения антитело включает переменный участок тяжелой цепи, выбранный из группы, включающей последовательности переменного участка зрелой тяжелой цепи SEQ ID NO: 281, 278, 277, 209, 275, 223, 284, 276 и 236, и переменный участок легкой цепи, выбранный из группы, включающей последовательности переменного участка зрелой легкой цепи SEQ ID NO: 141, 138, 137, 35, 135, 57, 144, 136 и 98, которые в некоторых случаях скомбинированы, как это указано в Таблице 3.

[0051] В другом варианте воплощения изобретения антитело включает: (а) переменный участок тяжелой цепи с любым Ab006,

Ab030, Ab004, Ab013, Ab009, Ab007, Ab011, Ab001, Ab012, Ab010, Ab003, Ab008, Ab002, Ab005, Ab076, Ab077, Ab079, Ab080, Ab083, Ab059, Ab078, Ab085 или с последовательностью SEQ ID NO: 291, 196, 239, 267 и 271 и переменный участок легкой цепи с любым Ab006, Ab030, Ab004, Ab013, Ab009, Ab007, Ab011, Ab001, Ab012, Ab010, Ab003, Ab008, Ab002, Ab005, Ab076, Ab077, Ab079, Ab080, Ab083, Ab059, Ab078, Ab085 или с последовательностью SEQ ID NO: 76, 80, 101, 128 и 132, в некоторых случаях скомбинированных, как это указано в Таблице 3, преимущественно, из зрелых фрагментов; или (б) один, два или три CDR тяжелой цепи любого Ab006, Ab030, Ab004, Ab013, Ab009, Ab007, Ab011, Ab001, Ab012, Ab010, Ab003, Ab008, Ab002, Ab005, Ab076, Ab077, Ab079, Ab080, Ab083, Ab059, Ab078, Ab085 или с последовательностью SEQ ID NO: 291, 196, 239, 267 и 271 и/или одного, двух или трех CDR легкой цепи любого Ab006, Ab030, Ab004, Ab013, Ab009, Ab007, Ab011, Ab001, Ab012, Ab010, Ab003, Ab008, Ab002, Ab005, Ab076, Ab077, Ab079, Ab080, Ab083, Ab059, Ab078, Ab085 или с последовательностью SEQ ID NO: 76, 80, 101, 128 и 132, в некоторых случаях включая одну или две мутации в любом одном, двух или трех CDR тяжелой или легкой цепи, например, замену консервативных или неконсервативных аминокислот, в некоторых случаях скомбинированных, как это указано в Таблице 3; или (в) все шесть CDR любого Ab006, Ab030, Ab004, Ab013, Ab009, Ab007, Ab011, Ab001, Ab012, Ab010, Ab003, Ab008, Ab002, Ab005, Ab076, Ab077, Ab079, Ab080, Ab083, Ab059, Ab078, Ab085 или антител с переменными участками с последовательностью SEQ ID NO: 76, 80, 101, 128, 132, 291, 196, 239, 267 и 271, в некоторых случаях скомбинированных, как это указано в Таблице 3.

[0052] В других вариантах воплощения изобретения описано антитело, конкурирующее за связывание с любым из описанных здесь антител, например, по меньшей мере, на 70%, 75% или 80%. В определенных вариантах воплощения изобретения антитело характеризуется более чем или равным 70% конкурированием, например, по меньшей мере, 75% или, по меньшей мере, 80% конкурированием, с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, включающей Ab079, Ab076,

Ab083, Ab080, Ab062, Ab020, Ab019, Ab088 и Ab089, и в некоторых случаях характеризуется более чем или равным 30% конкурированием с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, включающей Ab086, Ab064, Ab001 и Ab018. В некоторых случаях антитело не конкурирует с одним или несколькими Ab062 и Ab086 и в некоторых случаях может связывать человеческий и мышинный рецептор инсулина или комплекс.

[0053] В родственном варианте воплощения изобретения антитело характеризуется более чем или равным 70% конкурированием, например, по меньшей мере, 75% или, по меньшей мере, 80% конкурированием, с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, включающей Ab040, Ab062, Ab030, Ab001 и Ab018, и в некоторых случаях характеризуется более чем или равным 30% конкурированием с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, включающей Ab037, Ab078, Ab083, Ab080 и Ab085. В родственном варианте воплощения изобретения антитело не конкурирует с любым одним, двумя, тремя или более антителами, выбираемыми из группы, включающей Ab053, Ab064, 83-7, Ab019, Ab088 и Ab089. В некоторых случаях антитело связывает человеческий и мышинный рецептор инсулина или комплекс. В другом варианте воплощения изобретения антитело характеризуется более чем или равным 70% конкурированием, например, по меньшей мере, 75% или, по меньшей мере, 80% конкурированием, с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, включающей Ab064, Ab062, Ab085 и Ab078. В некоторых случаях антитело не конкурирует с любым одним, двумя, тремя или более антителами, выбираемыми из группы, включающей Ab077, Ab001, Ab018, Ab030, Ab037, Ab079, Ab076, Ab083, Ab019, Ab088, Ab089 и Ab040. В некоторых случаях антитело связывает человеческий и мышинный рецептор инсулина или комплекс.

[0054] В дополнительном аспекте изобретение описывает антитело, связывающееся с рецептором инсулина и/или комплексом, включающим инсулин и рецептор инсулина, с равновесной константой диссоциации K_D 10^{-5} М или менее, при этом существует

вероятность ослабления аффинности связывания или скорости связывания между инсулином и рецептором инсулина, по меньшей мере, примерно от 3 до, в некоторых случаях, 1000 раз. В определенных вариантах воплощения изобретения антитело ослабляет аффинность между указанным инсулином и рецептором инсулина примерно от 3 до 500 раз. В некоторых вариантах воплощения изобретения аффинность связывания представляет собой любой из показателей K_A , K_D , соотношение скорости ассоциации к скорости диссоциации или соотношение скорости диссоциации к скорости ассоциации.

[0055] В некоторых вариантах воплощения изобретения для любого из описанных здесь антител разница в аффинности связывания или скорости связывания варьирует от примерно 1,5-кратного до примерно 1000-кратного, или от примерно 1,5-кратного до примерно 500-кратного, или от примерно 1,5-кратного до примерно 100-кратного, или от примерно 2-кратного до примерно 25-кратного, или от примерно 2-кратного до примерно 50-кратного, или от примерно 1,5-кратного до примерно 25-кратного, или от примерно 1,5-кратного до примерно 50-кратного, или от примерно 5-кратного до примерно 500-кратного, или от примерно 5-кратного до примерно 200-кратного, например, по меньшей мере, примерно 1,5-кратного, 2-кратного, 3-кратного, 4-кратного, 5-кратного, 6-кратного, 7-кратного, 8-кратного, 9-кратного, 10-кратного, 11-кратного, 12-кратного, 13-кратного, 14-кратного, 15-кратного, 16-кратного, 17-кратного, 18-кратного, 19-кратного или 20-кратного, или до 500-кратного, или до 200-кратного, или до 150-кратного, или до 100-кратного, или до 90-кратного, или до 80-кратного, или до 70-кратного, или до 60-кратного, или до 50-кратного, или до 40-кратного, или до 30-кратного, или до 20-кратного, или до 10-кратного, или до 5-кратного или до 3-кратного значения.

[0056] В родственном варианте воплощения изобретения антитело повышает ЕС50 сигнальной активности инсулина примерно от 2 до 1000 раз, что в некоторых случаях определено в ходе рАКТ анализа. В определенных вариантах воплощения изобретения антитело повышает ЕС50, по меньшей мере, примерно в 5, 10, 15,

20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 раз.

[0057] В определенных вариантах воплощения изобретения антителио включает переменный участок тяжелой цепи, выбранный из группы, включающей последовательности переменного участка зрелой тяжелой цепи SEQ ID NO: 241, 279, 258, 155 и 228, и переменный участок легкой цепи, выбранный из группы, включающей последовательности переменного участка зрелой легкой цепи SEQ ID NO: 103, 139, 119, 8 и 89, которые в некоторых случаях скомбинированы, как это указано в Таблице 3.

[0058] В дополнительном варианте воплощения изобретения антителио включает: (а) переменный домен тяжелой цепи любого Ab087, Ab019, Ab088, Ab089, Ab020, Ab050, Ab052, Ab055, Ab057, Ab061, Ab063, Ab065, Ab070, Ab072, Ab074, Ab081 и переменный домен легкой цепи любого Ab087, Ab019, Ab088, Ab089, Ab020, Ab050, Ab052, Ab055, Ab057, Ab061, Ab063, Ab065, Ab070, Ab072, Ab074, Ab081, преимущественно их зрелые участки; или (б) один, два или три CDR тяжелой цепи любого Ab087, Ab019, Ab088, Ab089, Ab020, Ab050, Ab052, Ab055, Ab057, Ab061, Ab063, Ab065, Ab070, Ab072, Ab074, Ab081 и/или один, два или три CDR легкой цепи любого Ab087, Ab019, Ab088, Ab089, Ab020, Ab050, Ab052, Ab055, Ab057, Ab061, Ab063, Ab065, Ab070, Ab072, Ab074, Ab081, в некоторых случаях включая одну или две мутации в любом одном, двух или трех CDR тяжелой или легкой цепи, например, замену консервативной или неконсервативной аминокислоты; или (в) все шесть CDR любого Ab087, Ab019, Ab088, Ab089, Ab020, Ab050, Ab052, Ab055, Ab057, Ab061, Ab063, Ab065, Ab070, Ab072, Ab074, Ab081.

[0059] В дополнительном варианте воплощения изобретение описывает антителио, конкурирующее с представленными выше антителями, при этом антителио характеризуется более чем или равным 70% конкурированием, например, по меньшей мере, 75% или, по меньшей мере, 80% конкурированием, с одним, двумя, тремя или всеми антителями, выбираемыми из группы, включающей Ab079, Ab076, Ab083, Ab080, Ab062 и Ab020, Ab019, Ab088, Ab089. В

некоторых случаях антитело не конкурирует с одним, двумя, тремя или более антителами, выбираемыми из группы, включающей Ab062, Ab086, Ab001, Ab018, Ab030, Ab037, Ab064; и в некоторых случаях антитело связывается только с человеческим рецептором инсулина или комплексом и не реагирует с мышинным рецептором инсулина или комплексом.

[0060] В одном варианте воплощения изобретения описано антитело, которое является агонистом и включает переменный участок тяжелой цепи, выбранный из группы, включающей последовательности переменного участка зрелой тяжелой цепи SEQ ID NO: 195, 220, 303, 197, 208, 243, 245 и 251, и переменный участок легкой цепи, выбранный из группы, включающей последовательности переменного участка зрелой легкой цепи SEQ ID NO: 77, 50, 90, 84, 34, 104, 106 и 112, которые, в некоторых случаях скомбинированы, как это указано в Таблице 3.

[0061] В родственном варианте воплощения изобретения антитело включает: (а) переменный участок тяжелой цепи любого Ab021, Ab029, Ab022, Ab017, Ab023, Ab024, Ab025, Ab026, Ab031, Ab035, Ab027, Ab036, Ab037, Ab028, Ab038, Ab039, Ab040, Ab041, Ab042, Ab032, Ab043, Ab044, Ab045, Ab046, Ab047, Ab018, Ab033, Ab048, Ab014, Ab015, Ab049, Ab034, Ab051, Ab053, Ab054, Ab056, Ab058, Ab062, Ab064, Ab066, Ab067, Ab068, Ab086, Ab069, Ab071, Ab073, Ab075, Ab082, Ab084 с последовательностями SEQ ID NO: 252, 253, 263, 265 и 269 и переменный участок легкой цепи любого Ab021, Ab029, Ab022, Ab017, Ab023, Ab024, Ab025, Ab026, Ab031, Ab035, Ab027, Ab036, Ab037, Ab028, Ab038, Ab039, Ab040, Ab041, Ab042, Ab032, Ab043, Ab044, Ab045, Ab046, Ab047, Ab018, Ab033, Ab048, Ab014, Ab015, Ab049, Ab034, Ab051, Ab053, Ab054, Ab056, Ab058, Ab062, Ab064, Ab066, Ab067, Ab068, Ab086, Ab069, Ab071, Ab073, Ab075, Ab082, Ab084 или с последовательностями SEQ ID NO: 7, 113, 114, 124, 126 и 130, в некоторых случаях скомбинированных, как это указано в Таблице 3, и преимущественно их зрелые участки; или (б) один, два или три CDR тяжелой цепи любого Ab021, Ab029, Ab022, Ab017, Ab023, Ab024, Ab025, Ab026, Ab031, Ab035, Ab027, Ab036, Ab037, Ab028,

Ab038, Ab039, Ab040, Ab041, Ab042, Ab032, Ab043, Ab044, Ab045, Ab046, Ab047, Ab018, Ab033, Ab048, Ab014, Ab015, Ab049, Ab034, Ab051, Ab053, Ab054, Ab056, Ab058, Ab062, Ab064, Ab066, Ab067, Ab068, Ab086, Ab069, Ab071, Ab073, Ab075, Ab082, Ab084 или с последовательностями SEQ ID NO: 252, 253, 263, 265 и 269 и/или один, два или три CDR легкой цепи любого Ab021, Ab029, Ab022, Ab017, Ab023, Ab024, Ab025, Ab026, Ab031, Ab035, Ab027, Ab036, Ab037, Ab028, Ab038, Ab039, Ab040, Ab041, Ab042, Ab032, Ab043, Ab044, Ab045, Ab046, Ab047, Ab018, Ab033, Ab048, Ab014, Ab015, Ab049, Ab034, Ab051, Ab053, Ab054, Ab056, Ab058, Ab062, Ab064, Ab066, Ab067, Ab068, Ab086, Ab069, Ab071, Ab073, Ab075, Ab082, Ab084 или с последовательностями SEQ ID NO: 7, 113, 114, 124, 126 и 130, в некоторых случаях включая одну или две мутации в любом одном, двух или трех таких CDR тяжелой или легкой цепи, например, замену консервативной или неконсервативной аминокислоты, в некоторых случаях скомбинированных, как это указано в Таблице 3; (в) все шесть CDR любого Ab021, Ab029, Ab022, Ab017, Ab023, Ab024, Ab025, Ab026, Ab031, Ab035, Ab027, Ab036, Ab037, Ab028, Ab038, Ab039, Ab040, Ab041, Ab042, Ab032, Ab043, Ab044, Ab045, Ab046, Ab047, Ab018, Ab033, Ab048, Ab014, Ab015, Ab049, Ab034, Ab051, Ab053, Ab054, Ab056, Ab058, Ab062, Ab064, Ab066, Ab067, Ab068, Ab086, Ab069, Ab071, Ab073, Ab075, Ab082, Ab084 или с последовательностями SEQ ID NO: 7, 113, 114, 124, 126, 130, 252, 253, 263, 265 и 269, в некоторых случаях скомбинированных, как это указано в Таблице 3.

[0062] В родственном варианте воплощения изобретение описывает антитело, которое конкурирует за связывание с мишенью с представленными выше антителами, при этом такое антитело характеризуется более чем или равным 70% конкурированием, например, по меньшей мере, 75% или, по меньшей мере, 80% конкурированием, с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, включающей Ab030, Ab037, Ab053, Ab001, Ab018, Ab064, Ab040, и в некоторых случаях характеризуется более чем или равным 30% конкурированием с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, включающей Ab085 и Ab086. В некоторых случаях антитело

не конкурирует с любым одним, двумя, тремя или более антителами, выбираемыми из группы, включающей Ab079, Ab076 и Ab088; и в некоторых случаях связывается с человеческим и мышинным рецептором инсулина или комплексом.

[0063] В другом аспекте изобретение описывает полинуклеотиды, кодирующие антитела и полипептиды по изобретению, векторы, включающие такие полинуклеотиды, клетки-хозяева, включающие такие полинуклеотиды или векторы, и способы получения антител и полипептидов по изобретению, включающие выращивание таких клеток-хозяев в питательной среде в подходящих условиях и, в некоторых случаях, выделение кодируемого антитела или полипептида из клетки-хозяина или питательной среды, в некоторых случаях с последующей очисткой антитела или полипептида, например, как это описано в тексте данной заявки.

[0064] Антитела, обладающие описанными здесь свойствами, могут быть выделены с использованием способа скрининга для определения связывания с INSR и модуляции комплекса инсулин/INSR.

[0065] В одном варианте воплощения изобретения описано положительное модулирующее антитело, усиливающее связывание первого компонента (C1) со вторым компонентом (C2) сигнального комплекса, и указанное антитело характеризуется следующими связующими свойствами равновесной константой диссоциации K_D : (i) указанное антитело связывается с равновесной константой диссоциации K_D примерно $10^{-5}M$ или менее, примерно $10^{-6}M$ или менее, или $10^{-7}M$ или менее, или $10^{-8}M$ или менее, с любым одним C1, C2, или комплексом, включающим C1 и C2 (C1C2); и (ii) любое значение $K_{[C1C2]A}$, $K_{[AC2]C1}$ или $K_{[AC1]C2}$, по меньшей мере, примерно на 50% (в 1,5 раз) ниже, чем любое другое значение K_{AC2} или K_{AC1} . В некоторых вариантах воплощения изобретения любое значение $K_{[C1C2]A}$, $K_{[AC2]C1}$ или $K_{[AC1]C2}$ от примерно 1,5 до примерно 100 раз ниже, чем любое другое значение K_{AC2} или K_{AC1} ; или от примерно 2 до примерно 25 раз, или от примерно 2 до примерно 50 раз, или от примерно 1,5 до примерно 25 раз, или от примерно 1,5 до примерно 50 раз, например, по меньшей мере, примерно в 1,5

раза, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз или 20 раз, или до примерно 100 раз, или до примерно 90 раз, или до примерно 80 раз, или до примерно 70 раз, или до примерно 60 раз, или до примерно 50 раз, или до примерно 40 раз, или до примерно 30 раз, или до примерно 20 раз, или до примерно 10 раз ниже. В некоторых вариантах воплощения изобретения любое значение $K_{[C1C2]A}$, $K_{[AC2]C1}$ или $K_{[AC1]C2}$, по меньшей мере, примерно от 1,5 раз ниже, чем оба значения K_{AC2} или K_{AC1} ; или от 1,5 раза до примерно 100 раз ниже, или от примерно 2 до примерно 25 раз, или от примерно 2 раз до примерно 50 раз, или от примерно 1,5 раза до примерно 25 раз, или от примерно 1,5 раза до примерно 50 раз, например, по меньшей мере, примерно в 1,5 раза, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз или 20 раз, или до примерно 100 раз, или до примерно 90 раз, или до примерно 80 раз, или до примерно 70 раз, или до примерно 60 раз, или до примерно 50 раз, или до примерно 40 раз, или до примерно 30 раз, или до примерно 20 раз, или до примерно 10 раз ниже.

[0066] В некоторых вариантах воплощения изобретения описано отрицательное модулирующее антитело, ослабляющее связывание первого компонента (C1) со вторым компонентом (C2) сигнального комплекса, и указанное антитело характеризуется следующими связующими свойствами равновесной константой диссоциации K_D : (i) указанное антитело связывается с равновесной константой диссоциации K_D примерно $10^{-5}M$ или менее, примерно $10^{-6}M$ или менее, или $10^{-7}M$ или менее, или $10^{-8}M$ или менее, с любым одним C1, C2, или комплексом, включающим C1 и C2 (C1C2); и (ii) любое значение K_{AC2} или K_{AC1} , по меньшей мере, примерно на 50% (в 1,5 раз) ниже, чем любое другое значение $K_{[C1C2]A}$, $K_{[AC2]C1}$ или $K_{[AC1]C2}$. В некоторых вариантах воплощения изобретения любое значение K_{AC2} или K_{AC1} от примерно 1,5 до примерно 100 раз ниже, чем любое другое значение $K_{[C1C2]A}$, $K_{[AC2]C1}$ или $K_{[AC1]C2}$; или от примерно 2 до примерно 25 раз, или от

примерно 2 до примерно 50 раз, или от примерно 1,5 до примерно 25 раз, или от примерно 1,5 до примерно 50 раз, например, по меньшей мере, примерно в 1,5 раза, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз или 20 раз, или до примерно 100 раз, или до примерно 90 раз, или до примерно 80 раз, или до примерно 70 раз, или до примерно 60 раз, или до примерно 50 раз, или до примерно 40 раз, или до примерно 30 раз, или до примерно 20 раз, или до примерно 10 раз ниже. В некоторых вариантах воплощения изобретения любое значение K_{AC2} или K_{AC1} , по меньшей мере, примерно в 1,5 раза ниже, чем оба значения $K_{[C1C2]A}$, $K_{[AC2]C1}$ или $K_{[AC1]C2}$; или от примерно 1,5 раза до примерно 100 раз ниже, или от примерно 2 до примерно 25 раз, или от примерно 2 раз до примерно 50 раз, или от примерно 1,5 раза до примерно 25 раз, или от примерно 1,5 раза до примерно 50 раз, например, по меньшей мере, примерно в 1,5 раза, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз или 20 раз, или до примерно 100 раз, или до примерно 90 раз, или до примерно 80 раз, или до примерно 70 раз, или до примерно 60 раз, или до примерно 50 раз, или до примерно 40 раз, или до примерно 30 раз ниже, или до примерно 20 раз, или до примерно 10 раз ниже.

[0067] В специфических вариантах воплощения изобретения C1 и C2 выбирают из группы, состоящей из инсулина и рецептора инсулина.

[0068] В другом аспекте изобретение описывает способ получения стерильной фармацевтической композиции, включающей добавление стерильного фармацевтически приемлемого разбавителя к антителу по изобретению. В некоторых случаях в композицию также включены небольшие количества консерванта, такого как бактерицидный или бактериостатический агент.

[0069] Также предусматривается стерильная композиция, включающая антитело по изобретению и стерильный фармацевтически приемлемый разбавитель.

[0070] Изобретение дополнительно предусматривает, что

антитела по изобретению модулируют связывание между INSR и инсулином или аналогами инсулина, или миметиками инсулина. Антитела по изобретению также преимущественно обладают желательными биологическими свойствами, включая, но не ограничиваясь, повышение усвоения глюкозы *in vitro* или *in vivo* на животных моделях, и преимущественно усвоение глюкозы, индуцируемое экзогенным инсулином. В некоторых вариантах воплощения изобретения антитела способны повышать скорость или общее количество усвоения глюкозы, или обоих параметров.

[0071] В дополнительном аспекте изобретение описывает способ лечения нарушения, связанного с резистентностью к инсулину, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, положительного модулирующего антитела или агониста антитела по изобретению в количестве, эффективном для лечения резистентности к инсулину. В родственном варианте воплощения изобретения лечение повышает усвоение глюкозы. В дополнительном варианте воплощения изобретения повышенное усвоение глюкозы выбирают из группы, включающей повышение скорости усвоения глюкозы, повышение общего количества усвоенной глюкозы или обоих параметров. Дополнительно предусмотрено, что лечение снижает уровни глюкозы в крови натощак у субъекта с повышенными уровнями глюкозы в крови, гипергликемией или нарушением, ассоциированным с резистентностью к инсулину относительно нормального диапазона уровней глюкозы натощак. В родственном варианте воплощения изобретения уровень глюкозы натощак снижен примерно на 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или более относительно субъекта, не подвергнутого лечению.

[0072] В родственных аспектах изобретения лечение снижает повышенные уровни HbA1c, которые являются маркером повышенных уровней глюкозы в течение предшествующего семимесячного периода и являются характерными признаками диабета. В дополнительных вариантах воплощения изобретения лечение улучшает нарушение переносимости глюкозы. В одном варианте воплощения изобретения переносимость глюкозы измеряют с использованием пробы на переносимость глюкозы.

[0073] В других вариантах воплощения изобретения лечение

замедляет, снижает или нормализирует повышение веса у субъекта. В одном варианте воплощения изобретения лечение снижает или замедляет увеличение веса, по меньшей мере, на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% в сравнении с не подвергнутым лечению субъектом. В некоторых вариантах воплощения изобретения лечение замедляет, снижает или нормализирует снижение веса у субъекта. В одном варианте воплощения изобретения лечение снижает или замедляет потерю веса, по меньшей мере, на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% в сравнении с не подвергнутым лечению субъектом.

[0074] В родственном варианте воплощения изобретения предусматривается, что описанные здесь антитела или полипептиды способствуют или индуцируют снижение веса у субъекта. В одном варианте воплощения изобретения описан способ обеспечения или индуцирования снижения веса путем введения модулирующего антитела, его фрагмента или полипептида, как это описано в тексте данной заявки. В одном варианте воплощения изобретения модулирующее антитело представлено положительным модулятором или частичным агонистом. В родственном варианте воплощения изобретения модулирующее антитело представлено отрицательным модулятором.

[0075] В определенных вариантах воплощения изобретения лечение дополнительно приводит к улучшению одного, двух, трех или более симптомов диабета или резистентности к инсулину, выбираемых из группы, включающей дислипидемию, повышенные уровни триглицеридов в плазме, повышенный уровень НОМА-IR, повышенные уровни неэтерифицированного холестерина в плазме, общий уровень холестерина, повышенный уровень инсулина в плазме (характерный признак резистентности к инсулину), низкое соотношение ЛПНП/ЛПВП (или низкое соотношение общего холестерина/ЛПВП), а также повышенные уровни лептина в плазме (характерный признак резистентности к лептину).

[0076] Дополнительно указано, что эффекты лечения также измеряют с использованием *in vitro* и *in vivo* анализов и факторов, как это описано в Детальном описании.

[0077] В одном варианте воплощения изобретения нарушение, связанное с резистентностью к инсулину, выбирают из группы, включающей гипергликемию, предиабет, метаболический синдром (также обозначаемый как синдром резистентности к инсулину), сахарный диабет 2 типа, поликистоз яичника (ПКЯ), неалкогольный стеатоз печени (неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), стеатоз, ожирение, дислипидемию, синдром Рабсона-Менденхолла, синдром Донахью или лепречаунизм.

[0078] В другом аспекте изобретения описан способ лечения состояния или нарушения, вызванного гиперинсулинемией, аномальной выработкой и/или чувствительностью к инсулину, что выражается в избыточной инсулиновой сигнализации, и такой способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту отрицательного модулирующего антитела или антагонистического антитела по изобретению в количестве, эффективном для лечения избыточной выработки инсулина и/или чувствительности. В одном варианте воплощения изобретения нарушение, вызванное чувствительностью к инсулину, выбирают из группы, включающей рак, саркому Капоши, инсулиному, диабетическую нефропатию, гипогликемию, незидиобластоз (диффузное заболевание КАТР-Н1, фокальное заболевание КАТР-Н1 или «РНН1»), GDH-Н1 (синдром гиперинсулинизма/гипераммониемии (Н1/НА), лейцин-чувствительная гипогликемия или diaзоксид-чувствительная гипогликемия), синдром дисрегуляции островковых клеток, идиопатическую гипогликемию у младенцев, персистирующую гиперинсулинемическую гипогликемию младенцев (РНН1) и врожденный гиперинсулинизм, передозировку инсулина, гипогликемию, вызванную почечной недостаточностью (острой или хронической) и хроническое заболевание почек, например, типа III, IV или V.

[0079] Также предусмотрено использование любого из описанных выше антител или полипептидов по изобретению, которые опосредуют сигнальное взаимодействие инсулин-INSR, в получении лекарственного средства для лечения любого из описанных здесь нарушений. Также предусматривается использование шприцев, например, одноразовых или предварительно наполненных шприцев,

стерильных герметичных контейнеров, например, ампул, флакона, сосуда, и/или наборов или упаковок, включающих любое из описанных антител или полипептидов, в некоторых случаях с подходящей инструкцией по изобретению.

[0080] Любое из представленных выше антител или полипептидов по изобретению может быть введено сопутственно с любым известным в науке или описанным здесь антидиабетическим агентом в качестве адъювантной терапии. Также предусмотрены композиции, включающие любые из описанных выше антител или полипептидов по изобретению вместе с другими антидиабетическими агентами.

[0081] В науке известен целый ряд антидиабетических агентов, включая, но не ограничиваясь, следующие: 1) сульфонилмочевина (например, глимепирид, глисентид, сульфонилмочевина, АУ31637); 2) бигуаниды (например, метформин); 3) ингибиторы альфа-глюкозидазы (например, акарбоза, миглитол); 4) тиазол-идинедионы (например, троглитазон, пиоглитазон, розиглитазон, глипизид, балаглитазон, ривоглитазон, нетоглитазон, троглитазон, энглитазон, AD 5075, T 174, YM 268, R 102380, NC 2100, NIP 223, NIP 221, МК 0767, сиглитазон, адаглитазон, CLX 0921, дарглитазон, CP 92768, BM 152054); 5) глюкагон-подобные пептиды (GLP) и аналоги GLP или агонисты рецептора GLP-1 (например, эксендин) или их стабилизаторы (например, ингибиторы DPP4, такие как ситаглиптин); и 6) инсулин или его аналоги или миметики (например, ЛАНТУС®).

[0082] В родственном аспекте изобретение описывает способ диагностирования резистентности к инсулину или чувствительности к инсулину с использованием описанных здесь антител. В одном варианте воплощения изобретения способ включает измерение уровней инсулина или рецептора инсулина в образце, взятом у субъекта, с использованием описанного здесь антитела к рецептору инсулина, при этом повышенный уровень инсулина или несвязанного рецептора инсулина, или пониженный уровень связанного с мембраной рецептора инсулина указывает на наличие у субъекта или риска развития диабета или резистентности к

инсулину, и, в некоторых случаях, включает введение лекарственного средства для лечения диабета указанному субъекту с наличием или риском развития диабета или резистентности к инсулину. В другом варианте воплощения изобретения способ включает измерение уровней рецептора инсулина в образце, взятом у субъекта, с использованием описанного здесь антитела к рецептору инсулина, при этом повышенный уровень несвязанного рецептора инсулина или пониженный уровень связанного с мембраной рецептора инсулина указывает на наличие у субъекта или риск развития рака, и в некоторых случаях такой способ включает введение лекарственного препарата для лечения рака у субъекта.

[0083] В другом аспекте изобретение описывает способы идентификации антител, которые модулируют связывание инсулина с рецептором инсулина, как это описано в тексте данной заявки.

[0084] Известно, что каждый параметр или вариант воплощения изобретения, или комбинация, описанные в тексте данной заявки, являются неограничивающим, иллюстративным примером любого из аспектов изобретения и, вследствие этого, могут быть скомбинированы с любым другим параметром или вариантом воплощения изобретения, или комбинацией, описанными в тексте данной заявки. Например, если параметры описаны с использованием таких значений, как «один вариант воплощения изобретения», «некоторые варианты воплощения изобретения», «дополнительный вариант воплощения изобретения», «специфические типичные варианты воплощения изобретения» и/или «другой вариант воплощения изобретения», каждый из таких типов вариантов воплощения изобретения является неограничивающим примером параметра, который может быть скомбинирован с любым другим параметром или комбинацией параметров, описанных в тексте данной заявки без перечисления каждой возможной комбинации. Такие параметры или комбинации параметров применимы к любым аспектам изобретения. Подобным образом, если способ описывает идентификацию связующих агентов полипептидов, таких как антитела, характеризующиеся определенными параметрами, связующие полипептиды агенты характеризуются параметрами,

которые также предусмотрены изобретением. Если представлены примеры со значениями, включенными в описанные диапазоны, предусматривается любой из таких примеров с возможными конечными точками диапазона, предусматриваются все числовые значения между такими конечными точками, а также предусматриваются любые и все комбинации верхних и нижних конечных точек.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[0085] Фигура 1 отображает репрезентативные результаты для рецептора INSR, показывающие связывание исследуемых антител с клетками IM-9, экспрессирующими INSR, в присутствии и отсутствии инсулина.

[0086] Фигура 2 отображает репрезентативные результаты биотинилированного лиганда, отображающие влияние исследуемых антител на связывание инсулина с рецептором инсулина.

[0087] Фигура 3 отображает результаты анализа, измеряющего способность исследуемых антител модулировать инсулинозависимое фосфорилирование pIRS-1.

[0088] Фигура 4 отображает результаты анализа активности pIRS-1, отображающие связывание репрезентативных антител с INSR из различных функциональных классов: А) Положительные модуляторы; В) Положительные модуляторы со значительным агонизмом; С) Немодуляторы; D) Агонистические антитела; Е) Отрицательные модуляторы.

[0089] Фигура 5 представляет таблицу, показывающую значения EC50 инсулина для репрезентативных антител из анализа pIRS-1, ранжированных в соответствии с соотношением EC50 +AT/-AT.

[0090] Фигура 6 отображает результаты анализа pАКТ для репрезентативных антител: А) Положительный модулятор с очень низким агонизмом; В) Положительный модулятор с агонизмом; С) Агонистические антитела; D) 83-7; Е) Инсулиновый и иммунный ответ в отсутствие антитела.

[0091] Фигура 7 представляет таблицу, показывающую агонизм и перекрестную реакционную способность у мышцы репрезентативных исследуемых антител (но = не определено).

[0092] Фигура 8 отображает результаты анализа pAKT, представляющие изменения в чувствительности (EC50, кратные изменения в EC50) и кооперативный эффект (уклон Хилла) ответа на дозу инсулина под воздействием положительного модулирующего антитела к INSR при четырех различных концентрациях. Фигура 8А отображает результаты графически, в то время как Фигура 8В отображает результаты в табличной форме.

[0093] Фигура 9 иллюстрирует улучшения инсулинозависимого усвоения глюкозы под действием положительного модулирующего антитела. Усвоение ^3H -2-дезоксиглюкозы в клетках 3T3-L1 было индуцировано 0,8 нМ инсулином в присутствии 10 мкг/мл исследуемого антитела Ab001 или контрольного изотипа антитела к KLN.

[0094] Фигура 10 отображает уровни глюкозы в крови мышей линии DIO в возрасте 20 недель, находящихся на диете с высоким содержанием жиров и подвергнутых лечению частичными агонистическими антителами к INSR: А. Линейный график уровней глюкозы; В. Столбчатая диаграмма уровней глюкозы, отображающая статистически значимое снижение уровня глюкозы после введения частичного агонистического антитела к INSR.

[0095] Фигура 11 отображает доказательство того, что введение частичного агонистического антитела к INSR повышает гликемический контроль у мышей линии DIO: А. Динамика результатов пробы на переносимость глюкозы; В. Уровни глюкозы в крови натощак; С. Проба на переносимость глюкозы; площадь под кривой (AUC).

[0096] Фигура 12 отображает доказательство того, что положительное модулирующее антитело к INSR повышает чувствительность к инсулину у мышей линии DIO: А. Динамика результатов пробы на переносимость инсулина; В. Уровни глюкозы в крови натощак; С. Проба на переносимость инсулина; площадь под кривой (AUC).

[0097] Фигура 13 отображает доказательство того, что положительное модулирующее антитело к INSR улучшает гликемический контроль у мышей линии DIO: А. Динамика результатов пробы на переносимость глюкозы; В. Уровни глюкозы в

крови натошак; С. Проба на переносимость глюкозы; площадь под кривой (AUC).

[0098] Фигура 14 показывает, что положительные модулирующие и частичные агонистические антитела к INSR улучшают уровни триглицеридов и холестерина у мышей линии DIO. Уровни триглицеридов и холестерина в плазме были измерены у мышей линии DIO в возрасте 30 недель, которым интраперитонеально (и/п) вводили Ab001, Ab037 или контрольный изотип (10 мг/кг; * $p < 0,05$ относительно контрольного изотипа/HFD): А. Уровни триглицеридов в плазме; В. Уровни холестерина в плазме.

[0099] Фигура 15 отображает улучшение гликемического контроля у мышей линии DIO после введения положительных модулирующих и частичных агонистических антител к INSR. Измерение гликемического контроля проводили у мышей линии DIO, которым интраперитонеально (и/п) вводили Ab001, Ab037, Ab083, Ab085 или контрольный изотип (10 мг/кг; * $p < 0,05$ относительно контрольного изотипа/HFD): А. Динамика результатов пробы на переносимость глюкозы; В. Проба на переносимость глюкозы; площадь под кривой (AUC); С. Уровни глюкозы в крови натошак.

[00100] Фигура 16 отображает положительные модулирующие и частичные агонистические антитела к INSR, которые улучшают гликемические параметры, резистентность к инсулину и/или дислипидемию у мышей линии DIO в возрасте 18 недель, подвергнутых лечению MAT в течение 4 недель. Был проведен анализ плазмы мышей линии DIO, которым интраперитонеально (и/п) вводили Ab001, Ab037, Ab083, Ab085 или контрольный изотип в течение 4 недель (10 мг/кг; * $p < 0,05$ относительно контрольного изотипа/HFD): А. Уровни глюкозы в плазме; В. Уровни инсулина в плазме; С. НОМА-IR; D. Уровни триглицеридов в плазме; Е. Уровни незатерифицированного холестерина в плазме; F. Уровни общего холестерина в плазме; G. Уровни холестеринов ЛПНП в плазме; H. Соотношение ЛПНП/ЛПВП холестерина в плазме.

[00101] Фигура 17 отображает доказательство того, что положительные модулирующие и частичные агонистические антитела к INSR снижают набор веса у мышей линии DIO, что оценивали по

измерению массы тела у мышей линии DIO в возрасте 18 недель, которым интраперитонеально (и/п) вводили Ab001, Ab037, Ab083, Ab085 или контрольный изотип в течение 3 недель (10 мг/кг; * $p < 0,05$ относительно контрольного изотипа/HFD): А. Процентное изменение в массе тела относительно массы тела до введения дозы; В. Процентное изменение в массе тела относительно массы тела до введения дозы: Площадь под кривой.

[00102] Фигура 18 отображает нормализацию набора веса у мышей линии db/db под воздействием положительных модулирующих и частичных агонистических антител к INSR, что было оценено путем измерения массы тела у мышей линии db/db в возрасте 5 недель, которым интраперитонеально (и/п) вводили Ab001 (1 мг/кг или 10 мг/кг), Ab037 (10 мг/кг) или контрольный изотип (1 мг/кг или 10 мг/кг) в течение 14 недель (* $p < 0,05$ относительно контрольного изотипа): А. Процентное изменение в массе тела относительно массы тела до введения дозы до 35 дня исследования; В. Процентное изменение в массе тела относительно массы тела на 35 день исследования; С. Процентное изменение в массе тела относительно массы тела до введения дозы до 35 дня исследования: Площадь под кривой; D. Процентное изменение в массе тела относительно массы тела на 35 день исследования: Площадь под кривой.

[00103] Фигура 19 отображает доказательство того, что положительное модулирующее антитело снижает уровень глюкозы в крови натощак и HbA1c у мышей линии db/db, что было оценено с использованием измерения гликемического контроля у мышей линии db/db в возрасте 5 недель, которым интраперитонеально (и/п) вводили Ab001 (1 мг/кг или 10 мг/кг), Ab037 (10 мг/кг) или контрольный изотип (1 мг/кг или 10 мг/кг) в течение 14 недель (* $p < 0,05$ относительно контрольного изотипа при одинаковой дозе): А. Уровни глюкозы в крови натощак; В. % уровни HbA1c.

[00104] Фигура 20 отображает тот факт, что введение положительного модулирующего антитела улучшает дислипидемию у мышей линии db/db. Был проведен анализ плазмы, взятой у мышей линии db/db в возрасте 5 недель, которым интраперитонеально (и/п) вводили Ab001 (1 мг/кг или 10 мг/кг), Ab037 (10 мг/кг)

или контрольный изотип (1 мг/кг или 10 мг/кг) в течение 14 недель (* $p < 0,05$ относительно контрольного изотипа при одинаковой дозе): А. Уровни инсулина в плазме; В. Уровни триглицеридов в плазме; С. Уровни неэтерифицированного холестерина в плазме; D. Уровни общего холестерина в плазме; E. Уровни холестерина ЛПНП в плазме; F. Соотношение холестерина ЛПНП/ЛПВП в плазме.

[00105] Фигура 21 отображает тот факт, что введение положительного модулирующего антитела снижает уровень глюкозы в крови натощак у мышей линии db/db. Еженедельно была проведена оценка уровня глюкозы натощак у мышей линии db/db в возрасте 5 недель, которым интраперитонеально (и/п) вводили Ab001 (1 мг/кг или 10 мг/кг), Ab037 (10 мг/кг) или контрольный изотип (1 мг/кг или 10 мг/кг) в течение 14 недель (* $p < 0,05$ для Ab085 относительно контрольного изотипа при одинаковой дозе).

[00106] Фигура 22 иллюстрирует тот факт, что положительные модулирующие антитела повышают резистентность к инсулину у мышей линии db/db, что было оценено путем анализа плазмы, взятой у мышей линии db/db в возрасте 5 недель, которым интраперитонеально (и/п) вводили Ab001, Ab037, Ab083, Ab085 или контрольный изотип в течение 4 недель (10 мг/кг; * $p < 0,05$ относительно контрольного изотипа при одинаковой дозе), и также отображает гомеостатическую модель оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR) после 4 недель введения дозы.

[00107] Фигура 23 отображает тот факт, что положительные модулирующие и частично агонистические антитела к INSR улучшают гликемический контроль у мышей линии MLDS/HFD. Измерение гликемического контроля проводили у мышей линии MLDS/HFD в возрасте 10 недель, которым интраперитонеально (и/п) вводили Ab001, Ab037 или контрольный изотип (10 мг/кг; * $p < 0,05$ относительно контрольного изотипа): А. Динамика результатов пробы на переносимость глюкозы; В. Проба на переносимость глюкозы; площадь под кривой (AUC); С. Уровни глюкозы в крови натощак.

[00108] Фигура 24 отображает тот факт, что введение частичного агонистического антитела снижает уровни глюкозы в

крови на полный желудок и HbA1c у мышей линии MLDS/HFD. Измерение гликемического контроля проводили у мышей линии MLDS/HFD в возрасте 10 недель, которым интраперитонеально (и/п) вводили Ab001, Ab037 или контрольный изотип в течение 6 недель (10 мг/кг; * $p < 0,05$ относительно контрольного изотипа): А. Уровни глюкозы в крови на полный желудок; В. % уровни HbA1c.

[00109] Фигура 25 отображает тот факт, что положительные модулирующие и/или частичные агонистические антитела к INSR частично корректируют уровни инсулина, лептина и холестерина ЛПНП/ЛПВП у мышей линии MLDS/HFD. Измерение уровней холестерина, инсулина и лептина проводили у мышей линии MLDS/HFD в возрасте 10 недель, которым интраперитонеально (и/п) вводили Ab001, Ab037 или контрольный изотип в течение 6 недель (10 мг/кг; * $p < 0,05$ относительно контрольного изотипа): А. Соотношение холестерина ЛПНП/ЛПВП в плазме; В. Уровни инсулина в плазме; С. Уровни лептина в плазме.

[00110] Фигура 26 отображает тот факт, что положительные модулирующие и частично агонистические антитела к INSR не влияют на массу тела у мышей линии MLDS/HFD. Измерение массы тела проводили у мышей линии MLDS/HFD в возрасте 10 недель, которым интраперитонеально (и/п) вводили Ab001, Ab037 или контрольный изотип в течение 6 недель (10 мг/кг), и результаты выражены в виде процентного изменения массы тела относительно массы тела до введения дозы.

[00111] Фигура 27 отображает тот факт, что положительные модулирующие и частично агонистические антитела к INSR улучшают гликемический контроль у мышей линии MLDS/HFD. Пробу на переносимость глюкозы (ППГ) проводили у мышей линии MLDS/HFD в возрасте 10 недель, которым интраперитонеально (и/п) вводили Ab001, Ab037 или контрольный изотип в течение 3 недель (10 мг/кг; * $p < 0,05$ относительно контрольного изотипа): А. Динамика результатов пробы на переносимость глюкозы; В. Проба на переносимость глюкозы; площадь под кривой (AUC).

[00112] Фигура 28 отображает тот факт, что положительные модулирующие и частичные агонистические антитела к INSR улучшают гликемический контроль у мышей линии MLDS/HFD, что

было определено путем еженедельной оценки уровня глюкозы в крови натощак у мышей линии MLDS/HFD в возрасте 10 недель, которым интраперитонеально (и/п) вводили Ab001, Ab083, Ab085, Ab037 или контрольный изотип в течение 6 недель (10 мг/кг; * $p < 0,05$ для Ab083 и Ab037 относительно контрольного изотипа).

[00113] Фигура 29 отображает тот факт, что положительные модулирующие и частично агонистические антитела к INSR улучшают дислипидемию у мышей линии MLDS/HFD. Был проведен анализ плазмы, взятой у мышей линии MLDS/HFD в возрасте 10 недель, которым интраперитонеально (и/п) вводили Ab001, Ab083, Ab085, Ab037 или контрольный изотип в течение 6 недель (10 мг/кг; * $p < 0,05$ относительно контрольного изотипа): А. Уровни триглицеридов в плазме; В. Уровни свободных жирных кислот в плазме; С. Уровни незатерифицированного холестерина в плазме; D. Уровни общего холестерина в плазме; Е. Уровни холестерина ЛПНП в плазме; F. Соотношение холестерина ЛПНП/ЛПВП в плазме.

[00114] Фигура 30 отображает тот факт, что положительные модулирующие и частичные агонистические антитела к INSR улучшают гликемический контроль (HbA1c) у мышей линии MLDS/HFD, что было определено путем еженедельной оценки HbA1c у мышей линии MLDS/HFD в возрасте 10 недель, которым интраперитонеально (и/п) вводили Ab001, Ab083, Ab085, Ab037 или контрольный изотип в течение 6 недель (10 мг/кг; * $p < 0,05$ для Ab083 и Ab037 относительно контрольного изотипа).

[00115] Фигура 31 отображает тот факт, что положительные модулирующие и частичные агонистические антитела к INSR, как правило, не влияют на массу тела у мышей линии MLDS/HFD, что определено с использованием измерений у мышей линии MLDS/HFD в возрасте 10 недель, которым интраперитонеально (и/п) вводили Ab001, Ab083, Ab085, Ab037 или контрольный изотип в течение 6 недель (10 мг/кг).

[00116] Фигура 32 отображает тот факт, что положительные модулирующие и частичные агонистические антитела к INSR повышают инсулиновую сигнализацию *in vivo*. Шести самцам мышей линии C56BL в возрасте 10 недель вводили Ab083, Ab085, Ab037 или контрольный изотип (10 мг/кг) в течение 24 часов, и влияние

на печень (А) и мышцы (В) тирозинового фосфорилирования INSR было определено путем ИФА после болюсного введения инсулина.

[00117] Фигура 33 представляет таблицу, указывающую характеристики связывания INSR-специфических антител, преобразованных с использованием константного участка IgG2.

[00118] Фигура 34 иллюстрирует ответ на дозу частичного аллостерического агонистического антитела к INSR относительно ответа на дозу эндогенного лиганда (А) или активирующего лиганда (В) в присутствии или отсутствии аллостерического агонистического антитела.

[00119] Фигура 35 отображает ответ на дозу положительного модулирующего антитела в сравнении с ответом на дозу эндогенного лиганда (А) или ответом на дозу эндогенного лиганда в присутствии или отсутствии положительного модулирующего антитела (В).

[00120] Фигура 36 иллюстрирует активирующие параметры для ряда частичных аллостерических агонистов в сравнении с эндогенным лигандом инсулина. Данные получены в ходе измерений процентного фосфорилирования Akt при Ser473.

[00121] Фигура 37 иллюстрирует активационные свойства инсулина в присутствии 10 мкг/мл частичных аллостерических агонистических антител в сравнении с максимальным ответом на эндогенный лиганд в присутствии отрицательного контрольного антитела. Данные получены в ходе измерений процентного фосфорилирования Akt при Ser473.

[00122] Фигуры 38-40 отображают активацию pAkt антителами в отсутствие инсулина или в присутствии субмаксимальной концентрации инсулина для материнских клеток CHO-K1, клеток CHO-K1, экспрессирующих рецептор инсулина человека, и клеток CHO-K1, экспрессирующих рецептор инсулина мышцы. Фигуры 38А-С отображают влияние сенсibiliзирующих антител (Ab077, Ab078, Ab085) с незначительной или отсутствующей агонистической активностью pAkt (<10% pAkt активирование в отсутствие инсулина с антителом 50 мкг/мл). Фигуры 39А-С отображают влияние сенсibiliзирующих антител (Ab001, Ab079, Ab083) со слабой или умеренной агонистической активностью pAkt (10-20% pAkt

активирование в отсутствие инсулина с антителом 50 мкг/мл). Фигура 40 отображает влияние сенсibiliзирующего антитела (Ab080) с умеренной агонистической активностью pAkt (>20% pAkt активирование в отсутствие инсулина с антителом 50 мкг/мл).

[00123] Фигура 41 отображает инсулинозависимую активацию pAkt в клетках CHO, экспрессирующих INSR человека (A и C) или мыши (B) в присутствии фиксированных концентраций сенсibiliзирующих антител к INSR.

[00124] Фигура 42 отображает активацию pAkt в клетках CHO, экспрессирующих INSR человека (A) или мыши (B), частичными аллостерическими агонистическими антителами в присутствии инсулина в сравнении с только инсулином.

[00125] Фигура 43 отображает результаты инсулинозависимой активации pAkt в клетках CHO, экспрессирующих INSR человека, в присутствии фиксированных концентраций частичных аллостерических агонистических антител.

[00126] Фигура 44 отображает результаты анализа pAKT для антитела 83-7 и Ab001 на клетках CHOк1, экспрессирующих: INSR человека (A) или INSR мыши (B).

[00127] Фигура 45 отображает процентный показатель несвязанного инсулина относительно определенной концентрации рецептора инсулина. Уровень инсулина был зафиксирован на значении 50 пМ, и концентрация антитела составила 10 мкг/мл (67 нМ) для всех клонов, за исключением Ab078, которое было протестировано при концентрации 25 мкг/мл (167 нМ). Представленные кривые являются нелинейным регрессионным выравниванием в Prism, используемым для вычисления EC50.

[00128] Фигура 46 отображает процентный показатель несвязанного инсулина относительно определенной концентрации рецептора инсулина. Уровень инсулина был зафиксирован на значении 50 пМ, и концентрация антитела составила 10 мкг/мл (67 нМ) для всех клонов. Представленные кривые являются нелинейным регрессионным выравниванием в Prism, используемым для вычисления EC50.

[00129] Фигура 47 отображает тот факт, что ФНО- α индуцирует десенсибилизацию инсулин-опосредованного усвоения

жирных кислот в адипоцитах 3T3-L1 в присутствии антитела к INSR Ab085.

[00130] Фигуры 48 и 49 отображают эффекты очищенных положительных модулирующих антител к INSR Ab001, Ab037, Ab077, Ab079, Ab080, Ab083 на INSR человека (Фигура 48) и INSR мыши (Фигура 49), как это было измерено в ходе анализа pAKT.

[00131] Фигуры 50 и 51 отображают относительный показатель % pAKT очищенных агонистических антител Ab037, Ab030, Ab053 и Ab062 на INSR человека (Фигура 50) и INSR мыши (Фигура 51).

[00132] Фигура 52 отображает тот факт, что очищенные антитела к INSR Ab030, Ab037, Ab053, Ab001, Ab079, Ab080 и Ab083 способны индуцировать фосфорилирование AKT (относительно % AKT) после активации INSR обезьяны.

[00133] Фигура 53 отображает относительный % pAKT отрицательных модулирующих антител Ab061, Ab070 и Ab081, измеренный в клетках CHOK1, экспрессирующих INSR человека.

[00134] Фигура 54 представляет таблицу со значениями перекрестной реакционной способности антител к рецептору инсулина, а также отображает, что определенные антитела, связывающиеся с рецептором инсулина человека, также связываются с рецептором инсулина кролика и яванского макака, и такое связывание было модулировано присутствием инсулина.

ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ

[00135] Изобретение описывает антитела, специфичные к рецептору инсулина (INSR) или комплексу рецептор инсулина/инсулин, и использование таких антител в лечении нарушений, связанных с нарушением уровней глюкозы, например, гипергликемии или гипогликемии, аберрантными уровнями инсулина или аберрантной чувствительностью к инсулину, например, нарушений резистентности к инсулину или нарушений чувствительности к инсулину. Такие антитела могут индуцировать положительный или отрицательный эффект на клеточный ответ в INSR путем изменения кинетических констант скорости для образования и диссоциации компонентов сигнального комплекса INSR-INS или путем использования других механизмов, включая изменения структурного состояния сигнального комплекса,

например, путем связывания во временное состояние и ускорения активации сигнализации.

[00136] Модулирование сигнального комплекса может привести к повышению или понижению чувствительности к входящему сигналу и сопутственному повышению или понижению передачи сигнала. Введение модулирующих антител повышает или понижает чувствительность клеточного пути и/или абсолютные уровни клеточного ответа. Модуляторы по изобретению, в зависимости от их свойств, могут функционировать в качестве модулятора, усилителя, регулятора, эффектора или сенсбилизатора.

[00134] Большое количество препаратов антител действуют путем блокирования сигнальных путей в результате связывания рецептора на поверхности клетки или его когнатного лиганда и элиминации способности лиганда связываться и активировать рецептор. Такие блокирующие препараты опосредуют свой эффект стехиометрическим образом путем предотвращения образования комплекса лиганд/рецептор.

[00138] Успешное лечение некоторых заболеваний может потребовать скорее ослабления, чем полного ингибирования сигнальных путей для восстановления нормального физиологического состояния с приемлемыми профилями побочных явлений. Предполагается, что антитела по изобретению будут предоставлять такие преимущества.

[00139] Другие лекарственные препараты влияют на клеточную сигнализацию путем связывания с рецептором на поверхности клетки и изменения активности рецептора. Такие непосредственные агонистические препараты могут опосредовать свои эффекты путем имитации естественной активности лиганда и, следовательно, обладают свойственной им активностью, т.е. они не требуют присутствия лиганда для опосредования своих эффектов. Другие лекарственные препараты влияют на клеточную сигнализацию путем связывания с лигандом. Такие агонистические препараты с непрямым действием могут опосредовать свое действие путем изменения стабильности лиганда или его валентности.

[00140] Биологические процессы обычно регулируются скорее непрерывным, чем бинарным образом, что, следовательно, в

большинстве случаев модуляции пути передачи сигнала может быть более подходящей терапевтической стратегией, чем полная блокада пути или стимуляция. Проведение функциональных и основанных на клетках экспериментов для модуляции активности пути, в отличие от полной блокады пути или стимуляции, трудоемко и не всегда может быть легко проведено с получением значащих результатов, поскольку такие эксперименты обычно требуют наличия известной концентрации исследуемого соединения и могут быть чувствительны к любым примесям в препарате исследуемого соединения. В частности, способность проведения высокорезультативных функциональных и основанных на клетках экспериментов для модуляции активности пути ограничена для непроходящих в клетку молекул, которые не способны войти во внутриклеточную среду, и особенно для рекомбинантных биологических молекул, которые могут иметь разные уровни экспрессии, степени чистоты и стабильности в используемой для получения системе. Кроме того, некоторые связующие взаимодействия могут не характеризоваться параметрами исходящего сигнала для измерения в функциональном эксперименте (например, в случае рецепторов-приманок, субстратов-приманок или инактивных форм мишени), что затрудняет идентификацию агентов для нарушения таких взаимодействий.

[00141] Данное изобретение преодолевает такие недостатки и обеспечивает способ для идентификации положительных и отрицательных модуляторов активности INSR и необходимой силы препарата с высокой производительностью. Данное изобретение также описывает положительные и отрицательные модуляторы активности INSR с необходимым диапазоном модуляции активности, а также представляет данные, показывающие, что такие модуляторы обладают желаемым биологическим эффектом изменения усвоения глюкозы.

Определения

[00142] Термин «соединение» относится к любому химическому соединению, органическому или неорганическому, эндогенному или экзогенному, включая, без ограничений, полипептиды, белки, пептиды, небольшие молекулы, нуклеиновые кислоты (например, ДНК и РНК), углеводы, липиды, жирные кислоты, стероиды, пурины,

пиримидины, пептидомиметики, поликетиды и их производные, структурные аналоги или комбинации. «Эндогенный» обозначает, что такое соединение встречается в естественном виде у млекопитающих, в то время как «экзогенный» обозначает, что такое соединение не встречается в естественном виде у млекопитающих, например, введенное инородное соединение.

[00143] Термин «полипептидный связующий агент» относится к полипептиду, способному специфически связываться с антигеном, например, мишенью или ее сигнальным партнером, или способному связываться с антигеном с измеряемой аффинностью связывания. Примеры полипептидных связующих агентов включают антитела, пептитела, полипептиды и пептиды, которые в некоторых случаях конъюгированы с другими пептидными молекулами или непептидными молекулами. Антигены, с которыми может связываться полипептидный связующий агент, включают любую белковую и небелковую молекулу, которая способна вызвать ответ на антитело или способна связываться с полипептидным связующим агентом с определяемой аффинностью связывания более чем неспецифического связывания. Антиген, с которым может связываться модулирующий полипептидный связующий агент, может включать мишень, сигнального партнера мишени и/или комплекс, включающий мишень и ее сигнального партнера.

[00144] Термин «антитело» используется в самом широком своем смысле и включает полные собранные антитела, тетрамерные антитела, моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), фрагменты антител, которые могут связываться с антигеном (например, Fab', F'(ab)₂, Fv, одноцепочечные антитела, диатела), и рекомбинантные пептиды, включающие все вышеприведенное и обладающие необходимой биологической активностью. Термин «иммуноглобулин» или «тетрамерное антитело» описывает тетрамерный гликопротеин, состоящий из двух тяжелых цепей и двух легких цепей, каждая из которых включает переменный участок и константный участок. Антигенсвязывающие участки могут быть получены с использованием рекомбинантных способов ДНК или путем ферментативного или химического

расщепления интактных антител. Фрагменты антител или антигенсвязывающие участки включают, помимо всего прочего, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, доменное антитело (dAb), фрагменты гипервариабельных участков (CDR), CDR-привитые антитела, одноцепочечные антитела (scFv), фрагменты одноцепочечных антител, химерные антитела, диатела, триатела, тетратела, минитело, линейное антитело; хелатное рекомбинантное антитело, тритело или битело, интратело, нанотело, небольшой модулярный иммунофармацевтический препарат (SMIP), белок слияния - иммуноглобулин с антигенсвязывающим доменом, антитело верблюдовых, антитело, содержащее VHH, или вариант, или производные антител, а также полипептиды, содержащие, по меньшей мере, участок иммуноглобулина, которого достаточно для проведения специфического связывания антигена с полипептидом, такого как одна, две, три, четыре, пять или шесть последовательностей CDR, при этом антитело обладает необходимой биологической активностью.

[00145] Термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из популяции, по существу, однородных антител, т.е. отдельных антител, составляющих популяцию и являющихся идентичными, за исключением возможных и возникающих естественным образом мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах.

[00146] В контексте данного изобретения термин «вариант антитела» относится к полипептидной последовательности антитела, которая содержит, по меньшей мере, одну замену, делецию или вставку аминокислоты в вариабельном участке естественных доменов вариабельного участка антитела. Варианты могут быть, по существу, гомологичными или, по существу, идентичными немодифицированному антителу.

[00147] В контексте данного изобретения термин «химерное антитело» обозначает антитело, содержащее последовательность, полученную из двух различных антител (см., например, патент США No. 4816567), которые, как правило, имеют происхождение от двух различных видов. Как правило, химерные антитела включают фрагменты антитела человека и грызуна, обычно константные

участки человека и вариабельные участки мыши.

[00148] «Нейтрализующее антитело» обозначает молекулу антитела, которое способно элиминировать или существенно снижать биологическую функцию антигена, с которым оно связывается. В соответствии с этим, «нейтрализующее» антитело способно элиминировать или существенно снижать биологическую функцию, такую как ферментативную активность, связывание лиганда или внутриклеточную передачу сигнала.

[00149] «Изолированное антитело» представлено антителом, которое было идентифицировано, выделено и восстановлено из компонента в естественной среде. Загрязняющие (примесные) компоненты в естественной среде представляют собой материалы, которые могут помешать диагностическому или терапевтическому использованию антитела, и такие материалы могут включать ферменты, гормоны и другие белковые и небелковые растворенные вещества. В предпочтительных вариантах воплощения изобретения антитело будет очищаться: (1) до значения более 95% по весу антитела, как это определено по способу Фолина-Чикальтеу, и наиболее преимущественно более чем 99% по весу; (2) до степени, достаточной для получения, по меньшей мере, 15 остатков N-концевой или внутренней аминокислотной последовательности путем использования секвенатора с вращающимся стаканом; или (3) до достижения однородности, определяемой способом электрофореза в полиакриламидном геле в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях с использованием Кумасси синего или серебрянки. Изолированное антитело включает антитело *in situ* в рекомбинантных клетках, при этом, по меньшей мере, один компонент естественной среды антитела будет отсутствовать. Как правило, изолированное антитело будут получать, по меньшей мере, с одним этапом очистки.

[00150] В контексте данного изобретения термин «вариабельный участок тяжелой цепи» относится к участку молекулы антитела, включающему, по меньшей мере, один гипервариабельный участок (CDR) вариабельного домена тяжелой цепи указанного антитела. Вариабельный участок тяжелой цепи может содержать один, два или три CDR указанной тяжелой цепи

антитела.

[00151] В контексте данного изобретения термин «вариабельный участок легкой цепи» относится к участку молекулы антитела, включающему, по меньшей мере, один гипервариабельный участок (CDR) вариабельного домена легкой цепи указанного антитела. Вариабельный участок легкой цепи может содержать один, два или три CDR указанной легкой цепи антитела, которая может быть представлена каппа- или лямбда легкой цепью, в зависимости от антитела.

[00152] В контексте данного изобретения антитело, которое «специфически связывается», является «антигенспецифическим», «специфичным относительно» антигена-мишени или «иммунореактивным» с антигеном, и такое антитело относится к антителу или полипептидному связующему агенту по изобретению, которые связываются с антигеном с большей аффинностью, чем другие антигены подобной последовательности. В одном аспекте изобретения полипептидные связующие агенты по изобретению, или их фрагменты, варианты или производные будут связываться с большей аффинностью с антигеном человека в сравнении со своей аффинностью связывания с подобными антигенами других видов, например, животных, при этом полипептидные связующие агенты, распознающие и связывающие ортологи мишени, включены в данное изобретение.

[00153] Например, полипептидный связующий агент, представленный антителом или его фрагментом и «специфичный относительно» своего когнатного антигена, обозначает, что вариабельные участки антител распознают и связывают требуемый антиген с определяемым преимуществом (например, если требуемый антиген представлен полипептидом, вариабельные участки антител способны распознавать полипептид-антиген среди других полипептидов этого же семейства посредством измеряемых различий в аффинности связывания, несмотря на возможное существование локализованной идентичности последовательности, гомологии или подобия между членами семейства). Необходимо понимать, что специфические антитела также могут взаимодействовать с другими белками (например, белком *A. S. aureus* или другими антителами в

ходе ИФА) посредством взаимодействия с последовательностями за пределами варибельного участка антител, и, в частности, в константном участке молекулы. Анализы путем скрининга для определения специфичности связывания полипептидного связующего агента, например, антитела, для использования в способах по изобретению, широко известны и применимы в науке. Обширное обсуждение таких анализов представлено в Harlow et al. (Eds), *Antibodies A Laboratory Manual*; Cold Spring Harbor Laboratory; Cold Spring Harbor, NY (1988), Chapter 6. Антитела для использования в изобретении могут быть получены с использованием любого известного в науке способа.

[00154] Термин «антигенная детерминанта» относится к участку любой молекулы, которая способна распознаваться и связываться с избирательным связующим агентом в одном или нескольких антигенсвязующих участках. Антигенные детерминанты обычно состоят из химически активных поверхностных групп молекул, таких как боковые цепи аминокислот или углеводов, и обычно обладают тремя специфическими пространственными структурными характеристиками, а также специфическими характеристиками заряда. Антигенные детерминанты в контексте данного изобретения могут быть прерывистыми и непрерывными.

[00155] Термин «производное», при использовании в связи с полипептидными связующими агентами и полипептидами по изобретению, относится к полипептидам, химически модифицированным такими способами, как убихитинилирование, конъюгация с терапевтическими или диагностическими агентами, мечение (например, радионуклидами или различными ферментами), ковалентное присоединение полимера, такое как пегилирование (дериватизация с полиэтиленгликолем) и вставка или замещение аминокислот путем химического синтеза, таких как орнитин, которые в естественном виде не встречаются в белках человека. Производные сохраняют связующие свойства недериватизированных молекул по изобретению.

[00156] «Определяемая молекула» или «метка» относится к композиции, определяемой спектроскопическими, фотохимическими, биохимическими, иммунохимическими или химическими способами.

Например, используемые метки включают ^{32}P , ^{35}S , флуоресцирующие красители, электронно-плотные реагенты, ферменты (например, обычно используемые в ИФА), биотин-стрептавидин, диоксигенин, гаптены и белки, для которых имеются антисыворотка или моноклональные антитела, или молекулы нуклеиновых кислот с последовательностью, комплементарной другой меченой молекуле нуклеиновой кислоты. Определяемая молекула часто генерирует определяемый сигнал, такой как радиоактивный, хромогенный или флуоресцентный, который может использоваться для количественного определения связанной определяемой молекулы в образце.

[00157] «Пептиды» или «олигопептиды» являются короткими последовательностями аминокислот, обычно от 3 до 100 аминокислотных остатков в длину, включают встречающиеся в природе аминокислотные остатки и не встречающиеся в природе аналоги остатков, которые могут использоваться отдельно или в комбинации со встречающимися в природе аминокислотными остатками для придания пептиду отдельной конформационной специфичности или отдельной биологической активности, такой как устойчивость к протеолизу. Пептиды включают повторы пептидных последовательностей и могут включать 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более копий аминокислотной последовательности, расположенной голова к хвосту или голова к голове. Пептиды могут быть конъюгированы с непептидными молекулами, например, могут расширяться. Пептиды включают димеры, тримеры или мультимеры высшего порядка, например, образованные посредством конъюгации с другими полимерными или неполимерными молекулами, такими как ПЭГ.

[00158] «Полипептиды» являются длинными последовательностями аминокислот, обычно от 100 и более аминокислотных остатков в длину, включают встречающиеся в природе аминокислотные остатки и не встречающиеся в природе аналоги остатков, которые могут использоваться отдельно или в комбинации со встречающимися в природе аминокислотными остатками для придания полипептиду отдельной конформационной специфичности или отдельной биологической активности, такой как

устойчивость к протеолизу.

[00159] В контексте данного изобретения термин «пептидное антитело» обозначает полипептид слияния, включающий один или несколько пептидов, слитых со всем или фрагментом константного участка иммуноглобулина (Ig). (См., например, патент США No. 6660843.) Пептид может быть представлен любым встречающимся в природе или полученным в ходе рекомбинации и химически синтезированным пептидом, связывающимся с антигеном. Пептид может включать повторы и может включать 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более копий аминокислотной последовательности, расположенной голова к хвосту или голова к голове. Участок константного участка Ig может включать, по меньшей мере, один домен константного участка (например, CH1, CH2, CH3 и/или CH4), множественные домены (например, CH2 с CH3), множественные копии доменов (например, CH2-CH2), любой фрагмент константного домена, обладающего необходимой активностью, например, антигенную детерминанту рецептора утилизации, ответственную за продолжительность времени полужизни циркулирующих в крови иммуноглобулинов, или любую их комбинацию.

[00160] Термин «небольшая» молекула или «небольшая» органическая молекула обозначает неполимерное органическое химическое соединение с молекулярным весом примерно 1000 Дальтон или менее.

[00161] В контексте данного изобретения термин «сигнальный комплекс» обозначает комплекс белков и/или экзогенных или эндогенных соединений, которые опосредуют передачу клеточного сигнала. Примеры сигнального комплекса включают, но не ограничиваются, лиганд, связанный с мембранным рецептором, фермент, связанный с субстратом или любой клеточной молекулой для проведения биохимических реакций, включенных в каскад передачи сигнала. Сигнальные комплексы также могут включать ко-рецепторы, ко-факторы, каркасные белки, аллостерические модуляторы и множество других типов белков и молекул, которые задействованы в передаче сигнала в клетке. Сигнальные комплексы могут быть образованы временно или на продолжительный срок. Молекулярные составляющие или компоненты сигнального комплекса

могут варьировать с течением времени и могут зависеть от состояния активации каждого компонента и клеточной среды. Сигнальные комплексы могут подвергаться химической модификации и регуляции, которая может индуцировать спектр эффектов на комплекс, включая незаметные перемены в активности передачи сигнала, полную инактивацию и конститутивную активацию, или положительную и отрицательную модуляцию.

[00162] Термин «терапевтически эффективное количество» в контексте данного изобретения обозначает количество мишень-специфической композиции по изобретению, которое эффективно для улучшения или уменьшения симптомов или признаков заболевания, ассоциированного с аномальной сигнализацией (например, аномально высокой или аномально низкой) сигнального комплекса.

[00163] В контексте данного изобретения термин «связывание» обозначает физическую ассоциацию между двумя или более различными молекулами в результате специфической цепи нековалентных взаимодействий, состоящих из одного или нескольких слабых взаимодействий, включая водородные связи, ванн-дер-ваальсовы связи, ион-дипольные и гидрофобные взаимодействия и сильные ионные связи. Степень или уровень связывания могут быть измерены в параметрах аффинности. Аффинность является мерой силы связывания между двумя или более различными молекулами, которая может быть определена по равновесной константе связывания или кинетическим параметрам скорости связывания. Примеры подходящих констант или параметров и их единиц измерения широко известны в науке и включают, не ограничиваясь, равновесную константу ассоциации (K_A), например, примерно $10^5 M^{-1}$ или выше, примерно $10^6 M^{-1}$ или выше, примерно $10^7 M^{-1}$ или выше, примерно $10^8 M^{-1}$ или выше, примерно $10^9 M^{-1}$ или выше, примерно $10^{10} M^{-1}$ или выше, примерно $10^{11} M^{-1}$ или выше, примерно $10^{12} M^{-1}$ или выше; равновесную константу диссоциации (K_D), например, примерно $10^{-5} M$ или менее примерно $10^{-6} M$ или менее, примерно $10^{-7} M$ или менее, примерно $10^{-8} M$ или менее, примерно $10^{-9} M$ или менее, примерно $10^{-10} M$ или менее, примерно $10^{-11} M$ или менее, примерно $10^{-12} M$ или менее; скорость ассоциации (например, s^{-1} , моль $^{-1}$) и скорость диссоциации (например, s^{-1}). В случае K_A ,

большие значения обозначают «более сильную» или «усиленную» аффинность связывания, в то время как для K_D более низкие значения обозначают «более сильную» или «усиленную» аффинность связывания. В контексте данного изобретения «усиленный» параметр скорости связывания обозначает повышенное время пребывания, более сильную связь или более слабую диссоциацию. В контексте данного изобретения «ослабленный» параметр скорости связывания обозначает пониженное время пребывания, более слабую связь или более сильную диссоциацию. В случае скорости ассоциации, более высокие значения обозначают более быструю или более частую ассоциацию и, следовательно, обычно приводят к повышенной аффинности связывания. В случае скорости диссоциации, более низкие значения обычно обозначают более медленную диссоциацию и, следовательно, обычно приводят к усиленной аффинности связывания. Однако существует соотношение скорости ассоциации к скорости диссоциации, которое указывает на аффинность связывания, как это более подробно объяснено ниже.

[00164] Аффинность между двумя соединениями, например, между антителом и антигеном, или между первыми и вторым компонентами сигнального комплекса может быть измерена прямым или косвенным образом. Косвенное (непрямое) измерение аффинности может проводиться с использованием суррогатных свойств, являющихся характерными и/или пропорциональными аффинности. Такие суррогатные свойства включают следующие: количество или уровень связывания первого компонента со вторым компонентом сигнального комплекса, или биофизическая характеристика первого компонента или второго компонента, которая является прогнозируемой или коррелирует с фактической аффинностью связывания первого компонента со вторым компонентом. Специфические примеры включают измерение уровня или степени связывания первого компонента со вторым компонентом при субнасыщающей концентрации первого или второго компонента. Другие биофизические характеристики, которые могут быть измерены, включают, но не ограничиваются, чистый молекулярный заряд, активность вращения, скорость диффузии, температуру

плавления, электростатическую направленность или конформацию одного или обоих первого и второго компонентов. Дополнительные биофизические характеристики, которые могут быть измерены, включают определение стабильности взаимодействия при связывании относительно влияния различной температуры, pH или ионной силы.

[00165] Измеренная аффинность зависит от точных условий, используемых для проведения измерений, включая, помимо многих других факторов, концентрацию связующихся компонентов, параметры анализа, валентность связующихся компонентов, состав буфера, pH, ионную силу и температуру, а также дополнительные компоненты, добавленные к реакции связывания, такие как аллостерические модуляторы и регуляторы. Способы количественного и качественного анализа могут использоваться для измерения абсолютной и относительной силы взаимодействий при связывании.

[00166] Фактическая аффинность является мерой силы связующего взаимодействия между двумя или более различными молекулами в условиях, когда аффинность изменена условиями или компонентами в реакции связывания, такими как аллостерические модуляторы, ингибиторы, валентность связующегося компонента и т.д.

[00167] В контексте данного изобретения термин «субнасыщающая концентрация» обозначает концентрацию одного или нескольких компонентов в реакции связывания, которая существенно ниже аффинности связывания K_D , и/или концентрацию одного компонента в реакции связывания, которая меньше концентрации, необходимой для занятия всех сайтов связывания другого компонента (-ов). При субнасыщающих условиях существенный процентный показатель одного из компонентов связывания в реакции связывания содержит необходимые сайты связывания.

[00168] В контексте данного изобретения термин «биофизический анализ» обозначает любой способ, измеряющий, в абсолютных или относительных значениях, связывание, ассоциацию, диссоциацию, аффинность связывания, уровень связывания или параметры скорости связывания между, по меньшей мере, двумя

соединениями. Биофизические анализы обычно проводятся *in vitro* и могут осуществляться с использованием очищенных связующихся компонентов, неочищенных компонентов, связанных с клеткой компонентов, а также комбинации очищенных и связанных с клеткой компонентов.

[00169] Термин «агонист» используют для описания типа лиганда или препарата, который связывается и активирует сигнализацию рецептора. Способность изменять активность рецептора, также известная как эффективность агониста, является свойством, которое отличает его от антагонистов, типа лиганда рецептора, который также связывается с рецептором, но который не активирует сигнализацию рецептора. Эффективность агониста может быть положительной, вызывая повышение активности рецептора, или отрицательной, вызывая снижение активности рецептора. Полные агонисты связывают и активируют рецептор, отображая полную эффективность для данного рецептора. Частичные агонисты также связывают и активируют отдельный рецептор, однако обладают только частичной эффективностью для рецептора в сравнении с полным агонистом. Обратный агонист представляет собой агент, который связывается с тем же самым сайтом связывания рецептора, что и агонист для данного рецептора, и изменяет конститутивную активность рецепторов. Обратные агонисты производят обратный фармакологический эффект агониста рецептора. Ко-агонист взаимодействует с другими ко-агонистами для получения требуемого совокупного эффекта.

[00170] Конкурентные, или ортостерические, агонисты обратимым образом связываются с рецепторами в том же самом сайте связывания (активном сайте), что и лиганд, конкурируя, тем самым, с лигандом за один и тот же сайт связывания рецептора.

[00171] В другом аспекте изобретения описанные здесь антитела действуют в качестве аллостерических агонистов. Они связываются с участком INSR, отличающимся от активного центра связывания инсулина, и не изменяют значимым образом аффинность связывания инсулина и INSR более чем в 2 раза. Они также не влияют значимым образом на EC50 инсулина при активации INSR,

например, изменяют EC50 менее чем в 2 раза. Такие антитела конститутивно активируют INSR и вызывают максимальный ответ на агонист, составляющий 80% или менее максимального ответа на агонист инсулина, например, 15-80%, 20-60%, 20-40% или 15-30%. В определенных вариантах воплощения изобретения антитела конститутивно активируют INSR с максимальным агонистическим ответом, составляющим, по меньшей мере, примерно 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%; и до 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или 80% максимального агонистического ответа инсулина. Принимают, что любая комбинация любых конечных точек указанных диапазонов предусмотрена без перечисления каждой возможной комбинации. В некоторых вариантах воплощения изобретения максимальный ответ на агонист измеряют в ходе анализа Akt. В дополнительных вариантах воплощения изобретение описывает аллостерическое агонистическое антитело, связывающееся с рецептором инсулина с аффинностью 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} М или менее. Не ограничиваясь теорией изобретения, слабая агонистическая активность аллостерических агонистов служит для имитации эффекта естественных базальных уровней секреции инсулина, позволяя вводить экзогенный инсулин для нормального эффекта снижения уровня глюкозы. В определенных вариантах воплощения изобретения аллостерический агонист представлен частичным аллостерическим агонистом. Антагонист блокирует рецептор при активации агонистами. Избирательный агонист является селективным для одного типа рецептора. Он может быть дополнительно представлен одним из указанных выше типов.

[00172] Сила агониста обычно определяется по обратимости его значения EC50. Она может быть рассчитана для отдельного агониста путем определения концентрации агониста, необходимой для вызова половины максимального биологического ответа на агонист. Чем ниже EC50, тем больше сила агониста.

[00173] «Антагонист» рецептора является типом лиганда рецептора или препарата, который не вызывает биологический ответ сам по себе при связывании с рецептором, но блокирует или гасит опосредованный агонистом ответ. Антагонисты могут обладать аффинностью, но не обладают эффективностью

относительно их когнатных рецепторов, и связывание разорвет взаимодействие и ингибирует функцию агониста или обратного агониста на рецепторах. Антагонисты опосредуют свои эффекты путем связывания с активным центром или аллостерическими центрами рецепторов, или они могут взаимодействовать на уникальных центрах связывания, не задействованных обычным образом в биологической регуляции активности рецептора. Активность антагониста может быть обратимой или необратимой, в зависимости от продолжительности существования комплекса антагонист-рецептор, что, в свою очередь, зависит от природы связывания рецептора с антагонистом. Большинство антагонистов достигают своей силы путем конкурирования с эндогенными лигандами или субстратами при определяемых структурно центрах связывания на рецепторах.

[00174] Антагонисты не обладают эффективностью относительно активации рецепторов, с которыми они связываются. При связывании антагонисты могут ингибировать функцию агонистов, обратных агонистов и частичных агонистов. В ходе функциональных анализов антагонистов, кривая доза-ответ измеряет эффект способности целого диапазона концентраций антагонистов обращать активность агониста. Сила антагониста обычно определяется по его значению IC_{50} . Оно может быть рассчитано для отдельного антагониста путем определения концентрации антагониста, необходимой для вызова половины максимального биологического ответа на агонист. Чем ниже IC_{50} , тем больше сила антагониста.

[00175] Конкурентные, или ортостерические, антагонисты обратимым образом связываются с рецепторами в том же самом сайте связывания (активном сайте), что и лиганд или агонист, но без активации рецептора, конкурируя, тем самым, с агонистом за один и тот же сайт связывания рецептора. Неконкурирующие, или аллостерические, антагонисты связываются с отдельным сайтом связывания агониста, осуществляя свое действие на данный рецептор через такой отдельный сайт связывания. Таким образом, они не конкурируют с агонистами за связывание. Неконкурирующие антагонисты отличаются от неконкурентных антагонистов тем, что

им необходима активация рецептора агонистом перед тем, как они свяжутся с отдельным аллостерическим сайтом связывания.

[00176] Термин «резистентность к инсулину» описывает состояние, при котором физиологические количества инсулина не соответствуют для выработки нормального ответа на инсулин в клетках и тканях.

[00177] Термин «сенсibilизатор инсулина» обозначает соединение или препарат, повышающий клеточную или тканевую сенсibilизацию, что приводит к повышенным уровням усвоения глюкозы для отдельной субнасыщающей концентрации инсулина.

Преимущества

[00178] Данное изобретение относится к открытию того, что возможно разработать терапевтические препараты, обуславливающие сигнальный комплекс инсулин/INSR путем связывания с внеклеточными участками INSR. Новейшие способы селекции и скрининга используются для идентификации, например, сенсibilизаторов инсулина, которые направлены на внеклеточные участки INSR и усиливают действие инсулина. В частности, некоторые указанные здесь антитела являются неагонистическими антителами, связывающимися с внеклеточными участками INSR и положительно или отрицательно модулирующими сигнальный комплекс инсулин/INSR.

[00179] Данное изобретение описывает модуляторы сигнального комплекса инсулин/INSR, которые представляют уникальные преимущества в сравнении с существующими способами лечения. Они действуют на уровне INSR, что позволит индуцировать целый спектр действий инсулина, сведя в то же самое время к минимуму нежелательные побочные эффекты. Избежание агонизма INSR позволит снизить риск функциональной гипогликемии. Кроме того, может быть достигнут более точный контроль уровней глюкозы. Таким образом, при повышении уровней глюкозы в крови, что приводит к повышению уровней инсулина, такой модулятор будет иметь больший эффект. Направленность на внеклеточный участок INSR позволяет использовать биологические молекулы в качестве модуляторов сигнального комплекса инсулин/INSR, которые модулируют эффект эндогенного или

экзогенного инсулина, аналогов инсулина или миметиков инсулина; они могут обладать такими преимуществами, как повышенное время полужизни, пониженная принимаемая доза или частота приема дозы, пониженная токсичность и повышенная легкость производства. Данное изобретение описывает модуляторы сигнального комплекса инсулин/INSR, которые, как ожидается, снизят периферическую резистентность к инсулину и повысят гликемический контроль. Сенсibiliзирующий эффект модуляторов позволит улучшить уровни усвоения глюкозы в периферических тканях у пациентов, уровни инсулина у которых не достаточно высокие для стимуляции адекватного усвоения глюкозы в отсутствие терапии экзогенным инсулином. Таким образом, введение антител по изобретению может использоваться на ранних стадиях резистентности к инсулину вместо других препаратов или в качестве адъюнктивной терапии к другим антидиабетическим препаратам. При введении в качестве адъюнктивной терапии с другими антидиабетическими агентами, антитела по изобретению могут снизить общее суточное количество антидиабетического агента, необходимое для поддержания уровня глюкозы в крови в норме, или могут снизить частоту приема доз антидиабетического агента, или помогут достигнуть улучшения гликемического контроля с использованием такой же самой дозы и/или частоты приема дозы, например, при нескольких эпизодах гипергликемии и пониженном уровне максимальной гипергликемии (наблюдается снижение в максимальном аберрантном уровне глюкозы).

Рецептор инсулина (INSR)

[00180] INSR представляет собой рецептор с тирозинкиназной активностью, обнаруженный в таких низших организмах, как кишечнополостные и насекомые. У высших организмов он важен для поддержания гомеостаза глюкозы. Исследования на нокаутных мышках показали, что INSR играет важную роль в адипогенезе, неоваскуляризации, регуляции синтеза глюкозы в печени и секреции инсулина в поджелудочной железе, индуцированной глюкозой (Kitamura et al, Ann. Rev. Physiol., 65: 313-332 2003). Сигнализация INSR также важна в мозге, где он задействован в регуляции приема пищи, периферическом отложении

жиров и действию репродуктивных эндокринных желез, а также для обучения и запоминания (Wada et al, J. Pharmacol. Sci. 99: 128-143, 2005). Дисфункция сигнализации INSR была выявлена при заболеваниях, включая диабет I и II типов, слабоумие и рак.

[00181] Домены близкородственного рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGFR-1) обладают высокой (47-67%) аминокислотной идентичностью в сравнении с INSR. Обладая похожей структурой, IGF-IR и INSR выполняют различные физиологические функции. IGF-IR экспрессируется, по существу, во всех здоровых зрелых тканях, за исключением печени, которая, сама по себе, является основным местом выработки IGF-IR. INSR преимущественно задействован в метаболических функциях, в то время как IGF-IR опосредует рост и дифференцировку (Adams et al, Cell. Mol. Life Sci. 57: 1050-1093, 2000).

[00182] INSR существует в виде двух сплайс-вариантов изоформ, INSR-A и INSR-B, которые, соответственно, содержат или не содержат 12 аминокислот, кодируемых экзоном 11. Более длинный вариант INSR-B представляет собой изоформу, ответственную за сигнальную метаболическую реакцию. В отличие от этого, INSR-A сигнализирует, преимущественно, митогенные ответы, является, преимущественно, экспрессируемой изоформой при некоторых видах рака (Denley et al., Horm. Metab. Res. 35: 778-785, 2003) и способен связывать инсулин-подобный фактор роста 2 (IGF-II) с высокой аффинностью (Denley et al, Mol. Endocrinol. 18: 2502-2512, 2004).

[00183] Зрелый INSR человека является гомодимером, включающим две α субъединицы и две β субъединицы (цепи). α и β цепи кодируются одним геном и образуются в результате пост-трансляционного расщепления предшественника из 1370 аминокислот в сайте расщепления фурина, расположенного в остатках 720-723. α -цепь и 194 остатка β -цепи составляют внеклеточный участок INSR. Существует единая трансмембранная последовательность и цитоплазматический домен из 403 остатков, содержащий тирозинкиназу. N-терминальная половина каждого мономера эктодомена состоит из двух гомологичных повторяющихся и содержащих лейцин доменов (L1 и L2) с примерно 150

аминокислотами, разделенных обогащенным цистеином участком (CR), который также содержит примерно 150 аминокислот. С-терминальный участок каждого мономера эктодомена (примерно 460 остатков) состоит из трех доменов фибронектина типа III (FnIII-1, FnIII-2 и FnIII-3). Домен FnIII-2 содержит вставочный домен (ID) с примерно 120 остатками, в рамках которого находится сайт расщепления фурином, приводящий к образованию α и β цепей зрелого рецептора. На внутриклеточном уровне каждый мономер содержит каталитический домен с тирозинкиназной активностью, фланкированный двумя регуляторными участками (околомембранный участок и С-конец), которые содержат сайты связывания фосфотирозина для сигнальных молекул (Ward et al, *Acta Physiol.* 192: 3-9, 2008).

[00184] Используемые в настоящее время модели связывания инсулина предполагают, что в исходном состоянии гомодимер INSR содержит две идентичные пары центров связывания (указываемых как сайт 1 и сайт 2) на каждом мономере (De Meyts, *Bioessays*, 26: 1351-1362, 2004). Происходит связывание инсулина с сайтом с низкой аффинностью (сайт 1) на одной α -субъединице, после чего наблюдается второе явление связывания между связанным инсулином и другим участком второй α -субъединицы INSR (сайт 2). Лиганд-опосредованное связывание между двумя α -субъединицами приводит к образованию состояния высокой степени аффинности, что генерирует передачу сигнала. В отличие от этого, растворимый эктодомен INSR, который не привязан к С-концу, не может приводить к образованию комплекса рецептор/лиганд с высокой аффинностью. Он может связывать две молекулы инсулина одновременно на его двух сайтах 1, но только с низкой аффинностью (Adams et al, *Cell. Mol. Life Sci.* 57: 1050-1093, 2000). Считается, что сайт 1 состоит из элементов из центрального α -складчатого слоя домена L1 и последних 16 остатков α -цепи (обозначаются как пептид CT). Сайт 2, по всей вероятности, включает петли в месте сопряжения FnIII-1 и FnIII-2. Считается, что связывание инсулина приводит к структурным изменениям в инсулине и его рецепторе (Ward and Lawrence, *BioEssays* 31: 422-434, 2009).

[00185] Как только молекула инсулина присоединилась к рецептору и активировала его действие, она может быть высвобождена обратно во внеклеточную среду или может быть разрушена клеткой. Деградация обычно подразумевает эндоцитоз комплекса инсулин/INSR, вслед за чем свое действие проявляет разрушающий инсулин фермент. Большая часть молекул инсулина разрушается клетками печени. Было установлено, что типичная молекула инсулина окончательно разрушается спустя примерно 71 минуту после своего первичного выхода в кровяное русло (Duckworth et al, *Endocr. Rev.* 19(5): 608-24, 1998).

Инсулиновая сигнализация

[00186] Инсулин индуцирует сигнальную цепь молекул, неся информацию от INSR белкам-эффекторам, задействованным в росте и метаболизме. Связывание инсулина с INSR индуцирует конформационное изменение, которое способствует активации присущей ему тирозинкиназной активности, что приводит к аутофосфорилированию β -субъединицы INSR. Белки субстрата инсулинового рецептора (IRS) привлекаются к плазматической мембране посредством взаимодействия с фосфорилированным INSR, и такие белки также становятся фосфорилированными в остатках тирозина, что способствует привлечению дополнительных сигнальных белков к комплексу, приводя к передаче сигнала через два основных пути: (1) путь PI3 киназа/PDK1/PKB, который преимущественно регулирует метаболизм с незначительным влиянием на рост, и (2) митогенный путь Ras/ERK, который преимущественно регулирует рост клеток.

[00187] Сообщалось, что определенные представленные на рынке аналоги инсулина характеризуются IGF-1-подобной митогенной и антиапоптозной активностью в культивированных раковых клетках, что породило ряд вопросов об их безопасности при длительном применении у человека (Weinstein et al, *Diabetes Metab Res Rev* 25: 41-49, 2009). Таким образом, необходимо получить агонист INSR, который не изменяет баланс в метаболической в сравнении с митогенной передачей сигнала INSR, или способствует преимущественно метаболической сигнализации в сравнении с митогенной сигнализацией INSR.

Способы идентификации антител, являющихся модуляторами

[00188] Изобретение описывает способы идентификации кандидатного полипептидного связующего агента, например, антитела, который опосредует связывание между первым и вторым компонентом сигнального комплекса, например, рецептора, такого как рецептор инсулина и лиганд/инсулин.

[00189] Без какой-либо привязки к теории изобретения, данная заявка на изобретение описывает кинетическое смещение взаимодействия между двумя компонентами (первым компонентом C1 и вторым компонентом C2) сигнального комплекса с модулятором (M), что математически может быть выражено следующим образом:

$$K'_{C1C2} = K_{C1C2} \frac{(1 + M/K_{MC1})(1 + M/K_{MC2})}{(1 + M/K_{[C1C2]M})}$$

где изменение в равновесной константе связывания между компонентами (K'_{C1C2}) представлено функцией равновесной константы между компонентами (K_{C1C2}), концентрацией модулятора (M), аффинностью модулятора для комплекса ($K_{[C1C2]M}$) и аффинностью модулятора для первого компонента (K_{MC1}) или второго компонента (K_{MC2}).

[00190] В случаях, когда сигнальный комплекс представлен комплексом рецептор/лиганд, а модулятор представлен антителом, кинетическое смещение взаимодействия рецептор/лиганд с антителом математически может быть описано следующим образом:

$$K'_{RL} = K_{RL} \frac{\left(1 + \frac{A}{K_{AR}}\right) \left(1 + \frac{A}{K_{AL}}\right)}{\left(1 + \frac{A}{K_{RLA}}\right)}$$

где изменение в равновесной константе связывания рецептор/лиганд (K'_{RL}) представляет собой функцию равновесной константы рецептор/лиганд (K_{RL}), концентрации антитела (A), аффинности антитела к комплексу ($K_{[RL]A}$) и аффинности антитела к рецептору (K_{AR}) или лиганду (K_{AL}).

[00191] Модулятор связывается с мишенью или ее сигнальным партнером, или комплексом мишени и сигнального партнера таким образом, что аффинность связывания или параметр скорости

связывания мишени с сигнальным партнером ослабляется или усиливается. Например, если мишень представлена рецептором или лигандом, аффинность связывания или параметр скорости связывания лиганда со своим рецептором ослабляется или усиливается в присутствии модулятора. Модулятор с полной блокирующей активностью в данном анализе представляет граничное условие, поскольку при, по существу, высоком значении $K_{[C_1C_2]M}$, $K'_{C_1C_2}$ достигает бесконечности. Одно из условий данной модели состоит в том, что степень сигнальной модуляции не зависит от концентрации модулятора, когда концентрация модулятора ($[M]$) существенно выше равновесной константы диссоциации (K_D) для взаимодействия модулятор/антиген с целью насыщения связываемого лиганда. Таким образом, модуляция взаимодействия относится к соотношению аффинности комплекса и компонентов, при этом $[M] > K_D$ для модулятора и его антигена.

[00192] Данное изобретение описывает тот факт, что биофизические свойства взаимодействий модулятора с его мишенью и/или его сигнальным партнером могут быть изменены для прогнозирования функционального эффекта модулятора на путь передачи сигнала мишенью. Модуляторы, которые изменяют путь передачи сигнала, могут быть идентифицированы на основе их относительной аффинности относительно мишени (и/или ее сигнальных партнеров) в комплексной, в сравнении с безкомплексной, формой. Изобретение предусматривает, что кинетическое смещение взаимодействия между двумя компонентами (первым компонентом C_1 и вторым компонентом C_2) сигнального комплекса с модулятором (M) может быть спрогнозировано следующим образом:

$K_{[C_1C_2]M}$ или $K_{[MC_2]C_1}$ или $K_{[MC_1]C_2} < K_{MC_2}$ или K_{MC_1} приводит к положительной модуляции;

$K_{[C_1C_2]M}$ или $K_{[MC_2]C_1}$ или $K_{[MC_1]C_2} = K_{MC_2}$ или K_{MC_1} приводит к отсутствию модуляции;

$K_{[C_1C_2]M}$ или $K_{[MC_2]C_1}$ или $K_{[MC_1]C_2} > K_{MC_2}$ или K_{MC_1} приводит к отрицательной модуляции.

[00193] В случаях, когда сигнальный комплекс представлен комплексом рецептор (R)/ лиганд (L), и кинетический модулятор

представлен антителом (А), кинетическое смещение может быть спрогнозировано следующим образом:

$K_{[RL]A}$ или $K_{[AL]R}$ или $K_{[AR]L} < K_{AL}$ или K_{AR} приводит к положительной кинетической модуляции;

$K_{[RL]A}$ или $K_{[AL]R}$ или $K_{[AR]L} = K_{AL}$ или K_{AR} приводит к отсутствию кинетической модуляции;

$K_{[RL]A}$ или $K_{[AL]R}$ или $K_{[AR]L} > K_{AL}$ или K_{AR} приводит к отрицательной кинетической модуляции.

[00194] В некоторых вариантах воплощения изобретения модулятор, такой как антитело (А), может быть идентифицирован по своей способности изменять взаимодействие при связывании, такое как взаимодействие рецептор (R) / лиганд (L), в любой заданной субнасыщающей концентрации первого или второго компонента (например, концентрации лиганда (L)). Антитело-модулятор или полипептид может эффективно смещать способность и соответствующий ответ на дозу при взаимодействии рецептора с лигандом от взаимодействия при 500 пМ до 10 пМ (положительный модулятор) или 10 нМ (отрицательный модулятор). В некоторых вариантах воплощения изобретения модулятор приведет к более высокому уровню связывания R/L при заданной концентрации лиганда, смещая кривую анализа влево (положительная модуляция). В других вариантах воплощения изобретения модулятор приведет к более низкому уровню связывания R/L при заданной концентрации лиганда, смещая кривую анализа вправо (отрицательная модуляция). В некоторых вариантах воплощения изобретения смещение однородное. В других вариантах воплощения изобретения смещение неоднородное и отражает включение других факторов, например, аксессуарных белков в комплексе, интернализацию рецептора и т.д.

[00195] Связующие свойства взаимодействия (-й) между модулятором и мишенью, ее сигнальным партнером и/или комплексом, включающим мишень и ее сигнального партнера, обычно прогнозируемы относительно функционального эффекта кинетического модулятора на путь передачи сигнала мишенью. В зависимости от исследуемой мишени, необходимо учитывать и другие определенные факторы. Они включают следующее: (1)

концентрация кинетического модулятора, концентрация мишени и/или концентрация ее сигнального партнера (например, прогнозирование оптимизировано, если концентрация модулятора ($[M]$) по существу выше K_D связывания между модулятором и его антигеном); (2) структурная форма используемого модулятора, например, моновалентная в сравнении с двухвалентной или бивалентной; (3) перекрестное связывание между/внутри мишени, что может ограничивать конформацию мишени и/или вызывать активацию мишени; (4) способность модулятора изменять сборку или стыковку, или изменять дополнительные компоненты сигнального комплекса с использованием стерических или аллостерических механизмов; (5) специфические свойства сигнального пути, такие как взаимодействия в сигнальном пути по причине заболевания, что приводит к образованию узкого участка; (6) отрицательная/положительная обратная регуляция сигнального пути; (7) изменение скорости клиренса/интернализации компонентов сигнального комплекса; (8) изменения в мишени, которые приводят к рассоединению или дифференциальному изменению связывания лиганда и активации, например, модулятор повышает связывание лиганда, но удерживает рецептор в десенсибилизированном состоянии, или модулятор уменьшает связывание лиганда, однако индуцирует конформационное изменение в своем рецепторе, являющемся активирующим.

[00196] В некоторых аспектах изобретение описывает способы измерения дифференциального связывания первого компонента сигнального комплекса со вторым компонентом сигнального комплекса в присутствии или отсутствии исследуемого полипептидного агента. В таких аспектах дифференциальное связывание преимущественно отмечается, когда присутствуют субнасыщающие концентрации первого или второго компонента. В преимущественных вариантах воплощения изобретения концентрация первого или второго компонента может быть снижена для обеспечения субнасыщающих условий.

[00197] В некоторых аспектах изобретение описывает способы измерения дифференциального связывания исследуемого полипептидного связующего агента, например, антитела, с мишенью

и/или ее сигнальным партнером в комплексной и безкомплексной форме. В таких аспектах дифференциальное связывание преимущественно отмечается, когда присутствуют субнасыщающие концентрации исследуемого полипептидного связующего агента. В преимущественных вариантах воплощения изобретения концентрация исследуемого полипептидного связующего агента может быть снижена для обеспечения субнасыщающих условий.

[00198] В некоторых вариантах воплощения изобретения испытание в отсутствие исследуемого полипептидного агента проводят с использованием контрольного соединения, которое преимущественно представлено соединением, принадлежащим к подобному структурному классу, что и исследуемый полипептидный агент, но которое связывается с другим антигеном, не обладающим никаким эффектом на исследуемый сигнальный комплекс. Например, контроль для исследуемого антитела может быть представлен антителом с соответствующим изотипом, связывающимся с неродственным антигеном, например, гемоцианином фиссуреллы (КЛН).

[00199] Для положительных модуляторов в заданной субнасыщающей концентрации С1 более высокая аффинность С1 будет отражаться в более высоком сигнале связывания С1 с С2 в присутствии положительного модулятора. Преимущественное связывание модулятора будет отражаться в более высоком сигнале комплекса, состоящего из С1 и С2, в сравнении с сигналом только для С1 или только С2. В некоторых аспектах изобретения может отмечаться связывание модулятора с комплексом С1 и С2, но не отмечаться какого-либо измеряемого связывания только с С1 или только с С2.

[00200] Для отрицательных модуляторов в заданной субнасыщающей концентрации С1 более низкая аффинность С1 будет отражаться в более низком сигнале связывания С1 с С2 в присутствии модулятора. Преимущественное связывание модулятора будет отражаться в более высоком сигнале связывания модулятора только с С1 или только с С2 в сравнении с сигналом связывания модулятора с комплексом С1 и С2.

[00201] Изобретение описывает способы идентификации

кандидатного полипептидного связующего агента, например, антитела, который модулирует связывание между первым и вторым компонентами сигнального комплекса. В некоторых вариантах воплощения изобретения первый и второй компоненты являются полипептидами. В типичных специфических вариантах воплощения изобретения первый и второй компоненты являются эндогенными.

[00202] В одном аспекте изобретения способы идентификации кандидатного модулирующего антитела включают: (а) измерение аффинности связывания или параметра скорости связывания указанного первого компонента с указанным вторым компонентом в присутствии исследуемого полипептидного связующего агента, например, антитела; (б) измерение аффинности связывания или параметра скорости связывания указанного первого компонента с указанным вторым компонентом в отсутствие исследуемого полипептидного связующего агента; и (в) идентификацию указанного исследуемого полипептидного связующего агента в качестве кандидатного модулирующего препарата при условии, что указанный исследуемый полипептидный связующий агент приводит, по меньшей мере, к 1,5-кратной разнице в аффинности связывания или параметре скорости связывания, измеренных на этапах (а) и (б). В некоторых вариантах воплощения изобретения разница в аффинности связывания или параметре скорости связывания варьирует от примерно 1,5 раза (т.е. 50%) до примерно 1000 раз, или от примерно 1,5 раза до примерно 100 раз, или от примерно 2 раз до примерно 25 раз, или от примерно 2 раз до примерно 50 раз, или от примерно 1,5 раз до примерно 25 раз, или от примерно 1,5 раз до примерно 50 раз.

[00203] В некоторых вариантах воплощения изобретения исследуемый полипептидный связующий агент идентифицируется в качестве кандидатного положительного модулятора, если исследуемый полипептидный агент усиливает аффинность связывания или параметр скорости связывания между указанным первым компонентом и указанным вторым компонентом. В других вариантах воплощения изобретения исследуемый полипептидный связующий агент идентифицируется в качестве кандидатного отрицательного модулятора, если исследуемый полипептидный агент ослабляет

аффинность связывания или параметр скорости связывания между указанным первым компонентом и указанным вторым компонентом.

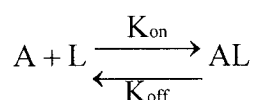
[00204] Изменение (повышение или понижение) отдельного значения аффинности связывания или параметра скорости связывания представляет собой «усиленную» (или повышенную) или «ослабленную» (пониженную) аффинность связывания или параметр скорости связывания, что зависит от значения параметра и его единиц, и хорошо известно в науке. Например, в случае с параметром K_A , более высокие значения обозначают «усиленную» аффинность связывания, т.е. K_A со значением примерно $10^6 M^{-1}$ сильнее, чем K_A со значением примерно $10^5 M^{-1}$. В качестве другого примера: в случае с параметром K_D , более низкие значения обозначают «усиленную» аффинность связывания, т.е. K_D со значением примерно $10^{-6} M$ сильнее, чем K_D со значением примерно $10^{-5} M$. И наоборот, в случае с K_A , более низкие значения обозначают «ослабленную» аффинность связывания, т.е. K_A со значением примерно $10^5 M^{-1}$ является более низкой аффинностью связывания в сравнении с K_A со значением примерно $10^6 M^{-1}$. В качестве другого примера: в случае с K_D , более высокие значения обозначают «ослабленную» аффинность связывания, т.е. K_D со значением примерно $10^{-5} M$ является более низкой аффинностью связывания в сравнении с K_D со значением примерно $10^{-6} M$.

[00205] В контексте данного изобретения «усиленный» параметр скорости связывания обозначает повышенное время пребывания, более сильную связь или более слабую диссоциацию. В контексте данного изобретения «ослабленный» параметр скорости связывания обозначает пониженное время пребывания, более слабую связь или более сильную диссоциацию.

[00206] Аффинность связывания также может быть определена с использованием соотношения параметров скорости ассоциации и скорости диссоциации. Как правило, для скорости ассоциации более высокие значения обозначают более быструю или сильную ассоциацию или повышенное время удерживания, и обычно приводит к более высокой аффинности связывания. И наоборот, более низкие значения скорости ассоциации обозначают более медленную или более слабую ассоциацию или сниженное время удерживания, и

обычно приводит к более низкой аффинности связывания. Как правило, для скорости диссоциации более высокие значения обозначают более быструю диссоциацию или пониженное время удерживания, и обычно приводит к более низкой аффинности связывания. И наоборот, более низкие значения скорости диссоциации обозначают более медленную диссоциацию или повышенное время удерживания, и обычно приводит к более высокой аффинности связывания. Это объясняется тем, что соотношение скорости диссоциации к скорости ассоциации или скорости ассоциации к скорости диссоциации указывает на аффинность связывания, что может быть отображено представленными ниже уравнениями.

$$\text{Аффинность} \begin{cases} K_D = \frac{[A][L]}{[AL]} = \frac{\text{Скорость диссоциации}}{\text{Скорость ассоциации}} \\ K_A = \frac{[AL]}{[A][L]} = \frac{\text{Скорость диссоциации}}{\text{Скорость ассоциации}} \end{cases}$$



[00207] Даже если аффинность связывания не изменена по существу или определяемым образом, изменение во времени удерживания, т.е. повышенное время удерживания посредством повышения скорости ассоциации или снижения скорости диссоциации, или пониженное время удерживания посредством пониженной скорости ассоциации или повышенной скорости диссоциации, может все еще приводить к дифференциальной активации сигнальных путей. Например, в некоторых случаях, когда рецептор может активировать два различных пути передачи сигнала, такие пути отличаются по степени активации рецептора, необходимого для полного эффекта. Один сигнальный путь может быть полностью активирован при низких уровнях активации рецептора или времени удерживания, в то время как полная активация второго пути требует более высоких уровней активации рецептора или времени удерживания.

[00208] Прогнозируемая корреляция между характеристиками связывания и функциональным эффектом представлена в таблице ниже.

Характеристики связывания с мишенью			Соотношение KD	Функциональный эффект (смещение анализа pAKT)
R	L	R-L		
-	-	+	$K_{[RL]A} < K_R, K_L$	Положительная модуляция
-	+	+	$K_{[AL]R} < K_L$	Положительная модуляция
+	-	+	$K_{[AR]L} < K_R$	Положительная модуляция
-	+	+	$K_{[AL]R} > K_L$	Отрицательная модуляция
+	-	+	$K_{[AR]L} > K_R$	Отрицательная модуляция

[00209] Иллюстративные примеры данных, отображающих тот факт, что функциональные эффекты антител к INSR коррелируют с их характеристиками связывания, представлены в следующей таблице.

АТ	Характеристики связывания с мишенью			Соотношение KD	Функциональный эффект (анализ pAKT, кратное снижение EC ₅₀ инсулина относительно контрольного изотипа Ab) [#]
	R	L	R-L		
Прогнозные	-	-	+	$K_{[RL]A} < K_R, K_L$	Положительная модуляция
Ab078	Вне диапазона*		3,4e-10		3,3
Ab085	Нет связывания		2e-10		8,9

Прогнозные	+	-	+	$K_{[AR]L} < K_R$	Положительная модуляция
Ab001	1,2e-8		1,16e-10	103,4	9,7
Ab079	9,6e-9		4,96e-10	19,4	6,7
Ab080	1,2e-8		6,8e-10	17,6	8,4
Ab083	7,6e-9		3,76e-10	20,2	8,5
Прогнозные	+	-	+	$K_{[AR]L} = K_R$	Не модуляторы
Ab037	1,08e-10		8e-11	1,4	Нет изменений
Ab053	1,48e-10		9,6e-11	1,5	Нет изменений
Ab062	1,24e-10		1,08e-10	1,1	Нет изменений

[00210] Таким образом, связующие свойства взаимодействия (-й) между модулятором и мишенью, ее сигнальным партнером и/или комплексом, включающим мишень и ее сигнального партнера, обычно прогнозируемы относительно функционального эффекта полипептида-модулятора на путь передачи сигнала мишенью.

[00211] В другом аспекте изобретения способы идентификации кандидатного модулирующего антитела включают: (а) (i) измерение аффинности связывания или параметра скорости связывания исследуемого полипептидного связующего агента, например, антитела, с указанным первым компонентом в присутствии указанного второго компонента, или (ii) измерение аффинности связывания или параметра скорости связывания указанного исследуемого полипептидного связующего агента с указанным вторым компонентом в присутствии указанного первого компонента; и (б) (i) измерение аффинности связывания или параметра скорости связывания указанного исследуемого полипептидного связующего агента с указанным вторым компонентом в отсутствие указанного первого компонента; и (в) идентификацию указанного исследуемого полипептидного связующего агента в качестве кандидатного кинетического модулирующего препарата, при этом указанный исследуемый полипептидный связующий агент характеризуется, по меньшей мере, 1,5-кратной (т.е. 50%) разницей в аффинности связывания или параметрах скорости связывания, измеренными на этапах (а) и (б).

[00212] В некоторых вариантах воплощения изобретения исследуемый полипептидный связующий агент идентифицируется в качестве кандидатного положительного модулятора, если аффинность связывания или параметр скорости связывания, измеренные на этапе (а), по меньшей мере, в 1,5 раза (т.е. 50%) больше, что аффинность связывания или параметр скорости связывания, измеренный на этапе (б). В специфических вариантах воплощения изобретения аффинность связывания или параметр скорости связывания, измеренные на этапе (а) в сравнении со значениями, измеренными на этапе (б), составляют от примерно 1,5 раз (т.е. 50%) до примерно 1000 раз больше, чем для этапа (а) в сравнении с этапом (б), или от примерно 1,5 раз до примерно 100 раз, или от примерно 2 раз до примерно 25 раз, или от примерно 2 раз до примерно 50 раз, или от примерно 1,5 раза до примерно 25 раз, или от примерно 1,5 раз до примерно 50 раз, например, по меньшей мере, 1,5 раза, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз или 20 раз, или до 500 раз, или до 200 раз, или до 150 раз, или до 100 раз, или до 90 раз, или до 80 раз, или до 70 раз, или до 60 раз, или до 50 раз, или до 40 раз, до 30 раз, до 20 раз или до 10 раз.

[00213] В других вариантах воплощения изобретения исследуемый полипептидный связующий агент идентифицируется в качестве кандидатного отрицательного модулятора, если аффинность связывания или параметр скорости связывания, измеренные на этапе (б), по меньшей мере, в 1,5 раза (т.е. 50%) больше, чем аффинность связывания или параметр скорости связывания, измеренный на этапе (а). В специфических вариантах воплощения изобретения аффинность связывания или параметр скорости связывания, измеренные на этапе (б) в сравнении со значениями, измеренными на этапе (а), составляют от примерно 1,5 раз (т.е. 50%) до примерно 1000 раз больше, чем для этапа (б) в сравнении с этапом (а), или от примерно 1,5 раз до примерно 100 раз, или от примерно 2 раз до примерно 25 раз, или от примерно 2 раз до примерно 50 раз, или от примерно 1,5 раза до примерно 25 раз, или от примерно 1,5 раз до примерно 50 раз,

например, по меньшей мере, 1,5 раза, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз или 20 раз, или до 500 раз, или до 200 раз, или до 150 раз, или до 100 раз, или до 90 раз, или до 80 раз, или до 70 раз, или до 60 раз, или до 50 раз, или до 40 раз, до 30 раз, до 20 раз или до 10 раз.

[00214] В некоторых вариантах воплощения изобретения измеряют только аффинность связывания или параметр скорости связывания исследуемого полипептидного связующего агента для первого компонента. В некоторых вариантах воплощения изобретения измеряют только аффинность связывания или параметр скорости связывания исследуемого полипептидного связующего агента для второго компонента.

[00215] В некоторых вариантах воплощения изобретения исследуемый полипептидный связующий агент идентифицируется в качестве кандидатного положительного модулятора, если один или несколько параметров аффинности связывания или скорости связывания, выбираемые из группы, включающей: (А) аффинность связывания или параметр скорости связывания исследуемого полипептидного связующего агента для комплекса, включающего первый и второй компоненты, в некоторых случаях $K_{[c1c2]m}$; (В) аффинность связывания или параметр скорости связывания первого компонента с комплексом, включающим полипептидный связующий агент и второй компонент, в некоторых случаях $K_{[mc2]c1}$; или (С) аффинность связывания или параметр скорости связывания второго компонента с комплексом, включающим полипептидный связующий агент и первый компонент, в некоторых случаях $K_{[mc1]c2}$, по меньшей мере, в 1,5 раза больше, чем одно или несколько значений аффинности связывания или параметра скорости связывания, выбираемых из группы, включающей: (1) аффинность связывания или параметр скорости связывания исследуемого полипептидного связующего агента только со вторым компонентом, в некоторых случаях K_{mc2} ; (2) аффинность связывания или параметр скорости связывания исследуемого полипептидного связующего агента только с первым компонентом, в некоторых случаях K_{mc1} . В некоторых вариантах воплощения изобретения специфическая

аффинность связывания или параметр скорости связывания для любого одного или нескольких значений (А), (В) или (С) составляют от примерно 1,5 раз (т.е. 50%) до примерно 1000 раз больше, чем аффинность связывания или параметр скорости связывания для любого одного или нескольких значений (1) или (2); или, с другой стороны, от примерно 1,5 раз до примерно 100 раз больше, или от примерно 2 раз до примерно 25 раз, или от примерно 2 раз до примерно 50 раз, или от примерно 1,5 раза до примерно 25 раз, или от примерно 1,5 раз до примерно 50 раз, например, по меньшей мере, 1,5 раза, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз или 20 раз, или до 500 раз, или до 200 раз, или до 150 раз, или до 100 раз, или до 90 раз, или до 80 раз, или до 70 раз, или до 60 раз, или до 50 раз, или до 40 раз, до 30 раз, до 20 раз или до 10 раз. Например, в некоторых вариантах воплощения изобретения аффинность связывания или параметр скорости связывания для любого одного или нескольких значений (А), (В) или (С) больше, чем аффинность связывания или параметр скорости связывания для (1) и (2). В некоторых вариантах воплощения изобретения аффинность связывания или параметр скорости связывания для (1) больше, чем аффинность связывания или параметр скорости связывания для (2). В других вариантах воплощения изобретения аффинность связывания или параметр скорости связывания для (2) больше, чем аффинность связывания или параметр скорости связывания для (1). В некоторых вариантах воплощения изобретения два или несколько значений аффинности связывания или параметра скорости связывания измеряют и сравнивают, например, скорость диссоциации и скорость ассоциации, или K_A и K_D , или любую их комбинацию.

[00216] В специфических вариантах воплощения изобретения измеренная аффинность связывания представляет собой равновесную константу диссоциации K_D , и любое значение $K_{[C1C2]M}$, $K_{[MC2]C1}$ или $K_{[MC1]C2}$ примерно в 1,5-1000 раз ниже, чем любое значение K_{MC2} или K_{MC1} . Подобным образом, если измеряемая аффинность представлена константой диссоциации, любое из значений константы диссоциации

между (А) [С1С2] и М, или (В) [МС2] и С1, или (С) [МС1] и С2 примерно в 1,5-1000 раз ниже, чем любое значение константы диссоциации между (1) М и С2 или (2) М и С1. В типичном варианте воплощения изобретения $K_{[C1C2]M}$ примерно в 1,5-1000 раз ниже, чем K_{MC2} . В другом типичном варианте воплощения изобретения $K_{[MC2]C1}$ примерно в 1,5-1000 раз ниже, чем K_{MC2} . В другом типичном варианте воплощения изобретения $K_{[MC1]C2}$ примерно в 1,5-1000 раз ниже, чем K_{MC2} . В другом типичном варианте воплощения изобретения $K_{[C1C2]M}$ примерно в 1,5-1000 раз ниже, чем K_{MC1} . В другом типичном варианте воплощения изобретения $K_{[MC2]C1}$ примерно в 1,5-1000 раз ниже, чем K_{MC1} . В другом типичном варианте воплощения изобретения $K_{[MC1]C2}$ примерно в 1,5-1000 раз ниже, чем K_{MC1} . Подобные примеры могут предполагаться для каждого из значений константы диссоциации между (А) [С1С2] и М, или (В) [МС2] и С1, или (С) [МС1] и С2 в сравнении с каждым значением константы диссоциации между (1) М и С2 или (2) М и С1.

[00217] И наоборот, измеренная аффинность связывания представляет собой равновесную константу ассоциации K_A , и любое значение $K_{[C1C2]M}$, $K_{[MC2]C1}$ или $K_{[MC1]C2}$ примерно в 1,5-1000 раз выше, чем любое значение K_{MC2} или K_{MC1} . Подобным образом, если измеряемая аффинность представлена константой ассоциации, любое из значений константы ассоциации между (А) [С1С2] и М, или (В) [МС2] и С1, или (С) [МС1] и С2 примерно в 1,5-1000 раз выше, чем любое значение константы ассоциации между (1) М и С2 или (2) М и С1. В типичном варианте воплощения изобретения $K_{[C1C2]M}$ примерно в 1,5-1000 раз выше, чем K_{MC2} . В другом типичном варианте воплощения изобретения $K_{[MC2]C1}$ примерно в 1,5-1000 раз выше, чем K_{MC2} . В другом типичном варианте воплощения изобретения $K_{[MC1]C2}$ примерно в 1,5-1000 раз выше, чем K_{MC2} . В другом типичном варианте воплощения изобретения $K_{[C1C2]M}$ примерно в 1,5-1000 раз выше, чем K_{MC1} . В другом типичном варианте воплощения изобретения $K_{[MC2]C1}$ примерно в 1,5-1000 раз выше, чем K_{MC1} . В другом типичном варианте воплощения изобретения $K_{[MC1]C2}$ примерно в 1,5-1000 раз выше, чем K_{MC1} . Подобные примеры могут предполагаться для каждого из значений константы ассоциации

между (А) [С1С2] и М, или (В) [МС2] и С1, или (С) [МС1] и С2 в сравнении с каждым значением константы ассоциации между (1) М и С2 или (2) М и С1.

[00218] В некоторых вариантах воплощения изобретения исследуемый полипептидный связующий агент идентифицируется в качестве кандидатного отрицательного модулятора, если один или несколько параметров аффинности связывания или скорости связывания, выбираемые из группы, включающей: (1) аффинность связывания или параметр скорости связывания исследуемого полипептидного связующего агента только со вторым компонентом, в некоторых случаях $K_{МС2}$; или (2) аффинность связывания или параметр скорости связывания исследуемого полипептидного связующего агента только с первым компонентом, в некоторых случаях $K_{МС1}$, по меньшей мере, в 1,5 раза больше, чем одно или несколько значений аффинности связывания или параметра скорости связывания, выбираемых из группы, включающей: (А) аффинность связывания или параметр скорости связывания исследуемого полипептидного связующего агента для комплекса, включающего первый и второй компоненты, в некоторых случаях $K_{[С1С2]М}$; (В) аффинность связывания или параметр скорости связывания первого компонента с комплексом, включающим полипептидный связующий агент и второй компонент, в некоторых случаях $K_{[МС2]С1}$; или (С) аффинность связывания или параметр скорости связывания второго компонента с комплексом, включающим полипептидный связующий агент и первый компонент, в некоторых случаях $K_{[МС1]С2}$. В некоторых вариантах воплощения изобретения специфическая аффинность связывания или параметр скорости связывания для любого одного или нескольких значений (1) или (2) составляют от примерно 1,5 раз (т.е. 50%) до примерно 1000 раз больше, чем аффинность связывания или параметр скорости связывания для любого одного или нескольких значений (А), (В) или (С); или, с другой стороны, от примерно 1,5 раз до примерно 100 раз больше, или от примерно 2 раз до примерно 25 раз, или от примерно 2 раз до примерно 50 раз, или от примерно 1,5 раза до примерно 25 раз, или от примерно 1,5 раз до примерно 50 раз, например, по меньшей мере, 1,5 раза, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7

раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз или 20 раз, или до 500 раз, или до 200 раз, или до 150 раз, или до 100 раз, или до 90 раз, или до 80 раз, или до 70 раз, или до 60 раз, или до 50 раз, или до 40 раз, до 30 раз, до 20 раз или до 10 раз. В некоторых вариантах воплощения изобретения аффинность связывания или параметр скорости связывания для любого значения (1) или (2) больше, чем аффинность связывания или параметр скорости связывания для всех значений (А), (В) или (С). В некоторых вариантах воплощения изобретения аффинность связывания или параметр скорости связывания для (1) больше, чем аффинность связывания или параметр скорости связывания для (2). В других вариантах воплощения изобретения аффинность связывания или параметр скорости связывания для (2) больше, чем аффинность связывания или параметр скорости связывания для (1). В некоторых вариантах воплощения изобретения два или несколько значений аффинности связывания или параметра скорости связывания измеряют и сравнивают, например, скорость диссоциации и скорость ассоциации, или K_A и K_D , или любую их комбинацию.

[00219] В специфических вариантах воплощения изобретения измеренная аффинность связывания представляет собой равновесную константу диссоциации K_D , и любое значение K_{MC2} или K_{MC1} примерно в 1,5-1000 раз ниже, чем любое значение $K_{[C1C2]M}$, $K_{[MC2]C1}$ или $K_{[MC1]C2}$. Подобным образом, если измеряемая аффинность представлена константой диссоциации, любое из значений константы диссоциации между (1) М и С2 или (2) М и С1 примерно в 1,5-1000 раз ниже, чем любое значение константы диссоциации между (А) [С1С2] и М, или (В) [МС2] и С1, или (С) [МС1] и С2. В одном типичном варианте воплощения изобретения K_{MC2} примерно в 1,5-1000 раз ниже, чем $K_{[C1C2]M}$. В другом типичном варианте воплощения изобретения K_{MC2} примерно в 1,5-1000 раз ниже, чем $K_{[MC2]C1}$. В другом типичном варианте воплощения изобретения K_{MC2} примерно в 1,5-1000 раз ниже, чем $K_{[MC1]C2}$. В другом типичном варианте воплощения изобретения K_{MC1} примерно в 1,5-1000 раз ниже, чем $K_{[C1C2]M}$. В другом типичном варианте воплощения

изобретения K_{MC1} примерно в 1,5-1000 раз ниже, чем $K_{[MC2]C1}$. В еще одном типичном варианте воплощения изобретения K_{MC1} примерно в 1,5-1000 раз ниже, чем $K_{[MC1]C2}$. Подобные примеры могут предполагаться для каждого из значений константы диссоциации между (1) М и С2 или (2) М и С1 в сравнении с каждым значением константы диссоциации между (А) [С1С2] и М, или (В) [МС2] и С1, или (С) [МС1] и С2.

[00220] И наоборот, измеренная аффинность связывания представляет собой равновесную константу ассоциации K_A , и любое значение K_{MC2} или K_{MC1} примерно в 1,5-1000 раз выше, чем любое значение $K_{[C1C2]M}$, $K_{[MC2]C1}$ или $K_{[MC1]C2}$. Подобным образом, если измеряемая аффинность представлена константой ассоциации, любое из значений константы ассоциации между (1) М и С2 или (2) М и С1 примерно в 1,5-1000 раз выше, чем любое значение константы ассоциации между (А) [С1С2] и М, или (В) [МС2] и С1, или (С) [МС1] и С2. В одном типичном варианте воплощения изобретения K_{MC2} примерно в 1,5-1000 раз выше, чем $K_{[C1C2]M}$. В другом типичном варианте воплощения изобретения K_{MC2} примерно в 1,5-1000 раз выше, чем $K_{[MC2]C1}$. В другом типичном варианте воплощения изобретения K_{MC2} примерно в 1,5-1000 раз выше, чем $K_{[MC1]C2}$. В другом типичном варианте воплощения изобретения K_{MC1} примерно в 1,5-1000 раз выше, чем $K_{[C1C2]M}$. В другом типичном варианте воплощения изобретения K_{MC1} примерно в 1,5-1000 раз выше, чем $K_{[MC2]C1}$. В еще одном типичном варианте воплощения изобретения K_{MC1} примерно в 1,5-1000 раз выше, чем $K_{[MC1]C2}$. Подобные примеры могут предполагаться для каждого из значений константы ассоциации между (1) М и С2 или (2) М и С1 в сравнении с каждым значением константы ассоциации между (А) [С1С2] и М, или (В) [МС2] и С1, или (С) [МС1] и С2.

[00221] В определенных вариантах воплощения изобретения модулятор представлен антителом, и С1 и С2 выбирают из группы, состоящей из инсулина и рецептора к инсулину.

[00222] В любом из таких вариантов воплощения изобретения исследуемый полипептидный связующий агент и второй компонент могут контактировать с множественными различными концентрациями указанного первого компонента. В любом из таких вариантов

воплощения изобретения исследуемый полипептидный связующий агент и первый компонент могут контактировать с множественными различными концентрациями указанного второго компонента. В любом из таких вариантов воплощения изобретения множественные различные концентрации исследуемого полипептидного связующего агента могут контактировать с указанным первым компонентом и указанным вторым компонентом.

[00223] Если определен эффект исследуемого полипептидного связующего агента на взаимодействие связывания между первым компонентом и вторым компонентом, в некоторых специфических вариантах воплощения изобретения, в которых исследуемый полипептидный связующий агент представлен первым компонентом, например, лигандом, исследуемый полипептидный связующий агент находится в насыщающей концентрации в сравнении с концентрацией первого компонента. С другой стороны, если антиген к исследуемому полипептидному связующему агенту представлен вторым компонентом, например, рецептором, исследуемый полипептидный связующий агент находится в насыщающей концентрации в сравнении с концентрацией второго компонента. В некоторых вариантах воплощения изобретения концентрация исследуемого полипептидного связующего агента больше или равна K_D исследуемого полипептидного связующего агента для комплекса, включающего первый компонент и второй компонент. В дополнительных вариантах воплощения изобретения концентрация второго компонента меньше K_D исследуемого полипептидного связующего агента для первого компонента, например, лиганда. В других дополнительных вариантах воплощения изобретения концентрация первого компонента, например, лиганда, является субнасыщающей для связывания первого компонента со вторым компонентом, например, рецептором. В некоторых вариантах воплощения изобретения концентрация первого компонента, например, лиганда, находится в диапазоне примерно от EC_{20} до EC_{80} для взаимодействия первого компонента со вторым компонентом. В некоторых вариантах воплощения изобретения исследуемый полипептидный связующий агент в одной или нескольких концентрациях контактирует со множественными

различными концентрациями первого компонента, например, лиганда, в присутствии одной или нескольких концентраций второго компонента, например, рецептора. В некоторых вариантах воплощения изобретения исследуемый полипептидный связующий агент в одной или нескольких концентрациях контактирует с множественными различными концентрациями второго компонента, например, рецептора, в присутствии одной или нескольких концентраций первого компонента, например, лиганда.

[00224] Если для идентификации положительного модулятора определяют дифференциальное связывание исследуемого полипептидного связующего агента с включенной в комплекс в сравнении с не включенной в комплекс мишенью и/или сигнальным партнером, в некоторых вариантах воплощения изобретения исследуемый полипептидный связующий агент находится в насыщающей концентрации для комплекса, включающего первый компонент и второй компонент. В некоторых вариантах воплощения изобретения концентрация исследуемого полипептидного связующего агента больше или равна K_D исследуемого полипептидного связующего агента для комплекса, включающего первый компонент, например, лиганд, и второй компонент, например, рецептор. В дополнительных вариантах воплощения изобретения концентрация второго компонента, например, рецептора, больше K_D второго компонента, например, рецептора, для первого компонента, например, лиганда. В дополнительных вариантах воплощения изобретения концентрация первого компонента, например, лиганда, находится в насыщающей концентрации для второго компонента, например, рецептора. В еще других вариантах воплощения изобретения исследуемый полипептидный связующий агент находится в субнасыщающей концентрации для комплекса, включающего первый компонент и второй компонент. В некоторых вариантах воплощения изобретения концентрация полипептидного связующего агента находится в диапазоне примерно от EC_{20} до EC_{80} для взаимодействия первого компонента со вторым компонентом. В некоторых вариантах воплощения изобретения концентрация второго компонента, например, рецептора, больше K_D второго компонента, например, рецептора, для первого компонента, например, лиганда.

В некоторых вариантах воплощения изобретения концентрация первого компонента, например, лиганда, находится в насыщающей концентрации для второго компонента, например, рецептора.

[00225] Если для идентификации отрицательного модулятора определяют дифференциальное связывание исследуемого полипептидного связующего агента с включенной в комплекс в сравнении с не включенной в комплекс мишенью и/или сигнальным партнером, в некоторых вариантах воплощения изобретения, в которых антиген, с которым связывается исследуемый полипептидный связующий агент, представлен первым компонентом, например, лигандом, исследуемый полипептидный связующий агент находится в насыщающей концентрации для первого компонента. Если антиген, с которым связывается исследуемый полипептидный связующий агент, представлен вторым компонентом, например, рецептором, исследуемый полипептидный связующий агент находится в субнасыщающей концентрации для второго компонента. В дополнительных вариантах воплощения изобретения концентрация полипептидного связующего агента находится в диапазоне примерно от EC_{20} до EC_{80} для взаимодействия первого компонента со вторым компонентом. В дополнительных вариантах воплощения изобретения концентрация второго компонента, например, рецептора, больше K_D второго компонента, например, рецептора, для первого компонента, например, лиганда. В дополнительных вариантах воплощения изобретения концентрация первого компонента, например, лиганда, находится в насыщающей концентрации для второго компонента, например, рецептора.

[00226] В некоторых вариантах воплощения изобретения способы дополнительно включают анализ совокупности исследуемых полипептидных связующих агентов, например, антител, для определения аффинности связывания с любым одним: (а) первым компонентом; (б) вторым компонентом; или (в) комплексом, включающим первый компонент и второй компонент. В некоторых специфических вариантах воплощения изобретения полипептидные связующие агенты обладают аффинностью связывания, характеризующейся, например, равновесной константой диссоциации K_D примерно $10^{-5}M$ или менее, или примерно $10^{-6}M$ или менее, или

примерно 10^{-7} М или менее, или примерно 10^{-8} М или менее, при этом более низкое значение K_D обозначает большую аффинность связывания. В некоторых вариантах воплощения изобретения подвергнутая скринингу совокупность исследуемых полипептидных связывающих агентов представлена вариантами исходного полипептидного связывающего агента, полученными путем введения одной или нескольких мутаций в исходный полипептидный связывающий агент.

[00227] В дополнительных вариантах воплощения изобретения полипептидные связывающие агенты могут быть подвергнуты скринингу на избирательность эффекта для первого или второго компонента в сравнении с другим связывающим партнером, таким как рецептор-ловушка, слушающийся рецептор или альтернативный компонент сигнального пути. Такие способы могут включать идентификацию полипептидного связывающего агента, который существенно не изменяет аффинность связывания или параметр скорости связывания первого или второго компонента с другим связывающим партнером, таким как связывающий партнер, который не является ни первым, ни вторым компонентом. В некоторых вариантах воплощения изобретения присутствие полипептидного связывающего агента изменяет аффинность связывания или параметр скорости связывания первого или второго компонента с различным связывающим партнером не более чем в 5 раз, или не более чем в 10 раз, или не более чем в 20 раз, или не более чем в 30 раз, или не более чем в 40 раз, или не более чем в 50 раз.

[00228] Любой из описанных выше способов может дополнительно включать измерение уровня сигнализации, опосредованного сигнальным комплексом в присутствии и отсутствии исследуемого полипептидного связывающего агента, а также определение того, является ли исследуемый полипептидный связывающий агент дополнительно агонистом, частичным агонистом, антагонистом или частичным антагонистом. Антагонизм или агонизм может быть измерен в ходе любого *in vitro* или *in vivo* анализа, известного в науке, включая, но не ограничиваясь, сигнализацию в ходе анализа фосфорилирования, анализа потока ионов, анализа транспорта молекул или анализа экспрессии генов.

[00229] В некоторых вариантах воплощения изобретения исследуемый полипептидный связующий агент смещает (положительно или отрицательно) кривую доза-ответ взаимодействия первого компонента, например, лиганда, со вторым компонентом, например, рецептором. Смещение может проявляться в виде повышения или понижения EC_{50} , по меньшей мере, примерно в 1,5 раза, например, от примерно 1,5 раза до примерно 100 раз. В некоторых вариантах воплощения изобретения исследуемый полипептидный связующий агент существенно не изменяет максимальный агонистический ответ сигнала, образованного в ходе взаимодействия первого и второго компонентов сигнального комплекса. В других вариантах воплощения изобретения исследуемый полипептидный связующий агент сам по себе действует в качестве антагониста (например, снижает максимальный агонистический ответ сигнала, вызванного указанным сигнальным комплексом) или агониста (например, повышает максимальный агонистический ответ сигнала, вызванного указанным сигнальным комплексом).

[00230] Если исследуемый полипептидный связующий агент действует в качестве антагониста или частичного антагониста, максимальный агонистический ответ может быть снижен, например, от примерно 1,5 раза до примерно 100 раз, или от примерно 2 раз до примерно 25 раз, или от примерно 1,5 раза до примерно 50 раз, или снижен примерно на 10%, 25%, 50% (1,5 раза), 75%, 2 раза, 3 раза или в 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз. С другой стороны, если исследуемый полипептидный связующий агент действует в качестве агониста или частичного агониста, максимальный агонистический ответ может быть повышен, например, по меньшей мере, примерно на 10%, 25%, 50% (1,5 раза), 75%, 2 раза, 3 раза, или 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз. Более того, если исследуемый полипептидный связующий агент действует в качестве антагониста или частичного антагониста, IC_{50} может составлять 1×10^{-5} или менее. Исследуемый полипептидный связующий агент может обладать дополнительными желательными характеристиками, например, исследуемый полипептидный связующий агент по существу не снижает клиренс указанного первого компонента или указанного второго компонента, или указанного сигнального комплекса,

включающего указанный первый и второй компоненты.

[00231] Способы идентификации модулирующих агентов, например, кинетических модулирующих агентов, описаны дополнительно в находящихся на рассмотрении заявке на патент США No. 61/246079 от 25 сентября 2009 г., заявке на патент США No. 61/306324 от 19 февраля 2010 г., и заявке на международный патент No. _____ от 24 сентября 2010 г. (Docket No. 27129/41726).

[00232] Исследуемый полипептидный связующий агент может обладать дополнительными желательными характеристиками, например, исследуемый полипептидный связующий агент по существу не снижает клиренс указанного первого компонента или указанного второго компонента, или указанного сигнального комплекса, включающего указанный первый и второй компоненты.

[00233] В родственном аспекте изобретение описывает способы идентификации модуляторов сигнального комплекса инсулин/рецептор инсулина и антитела или другого модулятора, идентифицированного любым из описанных выше способов или в любом другом месте данной заявки.

Типы и источники антител

[00234] Данное изобретение описывает специфические антитела, которые связываются с инсулином, рецептором инсулина или комплексом инсулин/рецептор инсулина. В типичных вариантах воплощения изобретения специфическое антитело по изобретению может включать каппа (κ) или лямбда (λ) легкую цепь человека или последовательность аминокислот, полученную из таких легких цепей, или тяжелую цепь человека или полученную из нее последовательность, или обе легкую и тяжелую цепи вместе в одной цепи, димерной, тетрамерной или другой форме. В некоторых вариантах воплощения изобретения тяжелая цепь и легкая цепь специфического иммуноглобулина представлены различными аминокислотными молекулами. В других вариантах воплощения изобретения эта же аминокислотная молекула содержит переменный участок тяжелой цепи и переменный участок легкой цепи указанного специфического антитела.

[00235] Термин «антитело» используется в самом широком

своим смысле и включает полные собранные антитела, тетрамерные антитела, моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), антитела человека и гуманизированные антитела, фрагменты антител, которые могут связываться с антигеном (например, Fab', F'(ab)₂, Fv, одноцепочечные антитела, диатела), и рекомбинантные пептиды, включающие все вышеприведенное и обладающие необходимой биологической активностью. Термин «иммуноглобулин» или «тетрамерное антитело» описывает тетрамерный гликопротеин, состоящий из двух тяжелых цепей и двух легких цепей, каждая из которых включает переменный участок и константный участок. Антигенсвязывающие участки могут быть получены с использованием рекомбинантных способов ДНК или путем ферментативного или химического расщепления интактных антител. Фрагменты антител или антигенсвязывающие участки включают, помимо всего прочего, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, доменное антитело (dAb), фрагменты гипервариабельных участков (CDR), одноцепочечные антитела (scFv), фрагменты одноцепочечных антител, химерные антитела, диатела, триатела, тетратела, минитело, линейное антитело; хелатное рекомбинантное антитело, тритело или битело, интратело, нанотело, небольшой модулярный иммунофармацевтический препарат (SMIP), белок слияния – иммуноглобулин с антигенсвязывающим доменом, антитело верблюдовых, антитело, содержащее V_HH, или вариант, или производные антител, а также полипептиды, содержащие, по меньшей мере, участок иммуноглобулина, которого достаточно для проведения специфического связывания антигена с полипептидом, при этом антитело обладает необходимой биологической активностью.

[00236] Во встречающемся в природе иммуноглобулине каждый тетрамер состоит из двух идентичных пар полипептидных цепей, каждая пара имеет одну «легкую» (примерно 25 кДа) и одну «тяжелую» (примерно 50–70 кДа) цепи. Аминотерминальный участок каждой цепи включает переменный участок с примерно 100–110 или более аминокислотами, которые преимущественно ответственны

за распознавание антигена. Карбоксильный терминальный участок каждой цепи определяет константный участок, преимущественно ответственный за эффекторную функцию. Легкие цепи человека классифицируют как каппа (κ) и лямбда (λ) легкие цепи. Тяжелые цепи классифицируют как мю (μ), дельта (Δ), гамма (γ), альфа (α) и эpsilon (ϵ), и определяют изотип антитела, т.е. IgM, IgD, IgG, IgA и IgE соответственно. В легких и тяжелых цепях переменные и константные участки соединены «J» участком, содержащим примерно 12 или более аминокислот, при этом тяжелая цепь также включает «D» участок, включающий примерно 10 или более аминокислот. [См. *Fundamental Immunology*, Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)) (включено в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки для любых целей)]. Переменные участки каждой пары легкая/тяжелая цепь образуют центр связывания антитела, таким образом, интактный иммуноглобулин имеет два центра связывания.

[00237] Каждая тяжелая цепь имеет переменный домен (V_H) на одном конце, следующий за рядом константных доменов. Каждая легкая цепь на одном конце имеет переменный домен (V_L) и константный домен на другом участке; константный домен легкой цепи сопряжен с первым константным доменом тяжелой цепи, и переменный домен легкой цепи сопряжен с переменным доменом тяжелой цепи. Считается, что отдельные аминокислотные остатки образуют интерфейс между переменными доменами легкой и тяжелой цепи (Chothia et al., *J. Mol. Biol.* 196:901-917, 1987).

[00238] Переменные домены иммуноглобулина обладают такой же самой общей структурой относительно консервативных каркасных участков (FR), соединенных тремя гиперпеременными участками, или CDR. От N-конца к C-концу как легкая, так и тяжелая цепь включают домены FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Обозначение аминокислот в каждом домене проводят в соответствии с определениями, представленными в *Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest* (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 and 1991)) или Chothia & Lesk, (*J. Mol. Biol.* 196:901-917, 1987); Chothia et al., (*Nature* 342:878-883, 1989).

[00239] Гипервариабельный участок антитела относят к аминокислотным остаткам CDR антитела, который ответственен за связывание антигена. Гипервариабельный участок включает аминокислотные остатки CDR [т.е. остатки 24-34 (L1), 50-56 (L2) и 89-97 (L3) вариабельного домена легкой цепи и остатки 31-35 (H1), 50-65 (H2) и 95-102 (H3) вариабельного домена тяжелой цепи, как это описано в Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)] и/или остатки гипервариабельной петли [т.е. остатки 26-32 (L1), 50-52 (L2) и 91-96 (L3) вариабельного домена легкой цепи и 26-32 (H1), 53-55 (H2) и 96-101 (H3) вариабельного участка тяжелой цепи, как это описано в Chothia et al., *J. Mol. Biol.* 196: 901-917 (1987)]. Однако специалист в данной области должен понимать, что фактическое расположение остатков CDR может варьировать от указанных выше остатков при идентификации последовательности отдельного антитела.

[00240] Остатки каркасного участка или FR представлены остатками вариабельного домена, в отличие от остатков гипервариабельного участка.

[00241] В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена тяжелых цепей, иммуноглобулины могут быть отнесены к различным классам, таким как IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, которые могут дополнительно подразделяться на подклассы или изоотипы, например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Структуры субъединиц и трехмерные конфигурации различных классов иммуноглобулинов широко известны. Различные изоотипы обладают различными эффекторными функциями, например, изоотипы IgG1 и IgG3 обладают активностью АЗКЦ. Если антитело по изобретению включает константный домен, такое антитело может принадлежать к любому из таких подклассов или изоотипов.

[00242] В типичных вариантах воплощения изобретения антитело по изобретению может включать каппа (κ) или лямбда (λ) легкую цепь человека или последовательность аминокислот, полученную из таких легких цепей, или тяжелую цепь человека или полученную из нее последовательность, или обе легкую и тяжелую

цепи вместе в одной цепи, димерной, тетрамерной или другой форме.

[00243] Моноклональное антитело представляет собой антитело, полученное из популяции, по существу, однородных антител. Моноклональные антитела обычно высокоспецифичны и могут быть направлены относительно одного сайта антигена, в отличие от препаратов стандартных (поликлональных) антител, которые обычно включают различные антитела, направленные относительно различных детерминант (эпитопов). Кроме своей специфичности, моноклональные антитела являются преимущественными, т.к. они синтезируются с использованием однородной культуры, не загрязненной другими иммуноглобулинами с другой специфичностью и характеристиками.

[00244] Моноклональные антитела для использования по данному изобретению могут быть получены с использованием способа гибридомы, впервые описанного Kohler et al., (*Nature*, 256:495-7, 1975), или путем процедур рекомбинации ДНК (см., например, патент США No. 4816567). Моноклональные антитела также могут быть изолированы из фаговых библиотек с использованием способов, описанных, например, в Clackson et al., (*Nature* 352:624-628, 1991) и Marks et al., (*J. Mol. Biol.* 222:581-597, 1991).

[00245] В способе гибридомы производится иммунизация мыши или другого подходящего животного-хозяина, такого как хомяк или макака, с получением лимфоцитов, продуцирующих или способных продуцировать антитела, которые будут специфически связываться с белком, используемым для иммунизации (Harlow & Lane; *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, New York (1988)).

Рекомбинантное получение антител

[00246] Данное изобретение также описывает молекулы нуклеиновых кислот, кодирующих антитела по изобретению. В некоторых вариантах воплощения изобретения различные молекулы нуклеиновых кислот содержат переменный участок тяжелой цепи и переменный участок легкой цепи антиген-специфического антитела. В других вариантах воплощения изобретения одна и та

же молекула нуклеиновой кислоты содержит переменный участок тяжелой цепи и переменный участок легкой цепи антиген-специфического антитела.

[00247] ДНК, кодирующая моноклональное антитело по изобретению, может быть выделена и секвенирована из клеток гибридомы, секретирующих антитело, с использованием стандартных процедур (например, путем использования олигонуклеотидных зондов, которые способны специфически связываться с генами, кодирующими тяжелые и легкие цепи моноклональных антител). Определение последовательности обычно требует выделения, по меньшей мере, участка гена или интересующей кДНК. Как правило, это требует клонирования ДНК или, преимущественно, мРНК (т.е. кДНК), кодирующей моноклональное антитело. Клонирование проводится с использованием стандартных способов (см., например, Sambrook et al. (1989) *Molecular Cloning: A Laboratory Guide*, Vols 1-3, Cold Spring Harbor Press (включено в данную заявку во всей своей полноте посредством ссылки)). Например, библиотека кДНК может быть построена путем обратной транскрипции полиА+мРНК, преимущественно связанной с мембраной мРНК, и скрининг библиотеки проводится с использованием зондов, специфических относительно полипептидных последовательностей генов иммуноглобулина человека. Реакции нуклеотидных зондов и другие реакции гибридизации нуклеотидов проводятся в условиях, позволяющих идентифицировать полинуклеотиды, которые гибридизируют друг в друга при указанных условиях. Условия гибридизации могут быть рассчитаны, как это описано в Sambrook, et al., (Eds.), *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, New York (1989), pp. 9.47 to 9.51.

[00248] В преимущественном варианте воплощения изобретения для амплификации кДНК (или фрагментов кДНК полной длины), кодирующей интересующий сегмент гена иммуноглобулина (например, переменный сегмент легкой цепи), используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Амплифицированные последовательности могут быть с легкостью клонированы в любой подходящий вектор, например, векторы экспрессии, векторы минигенов или векторы

фаговых дисплеев. Предполагают, что использование какого-либо отдельного способа клонирования не является критическим, если он будет позволять определять последовательность определенного фрагмента интересующего полипептида иммуноглобулина. В контексте данного изобретения «изолированная» (выделенная) молекула нуклеиновой кислоты или «изолированная» (выделенная) последовательность нуклеиновой кислоты представлена молекулой нуклеиновой кислоты, которую: (1) идентифицируют и отделяют от, по меньшей мере, одной примесной молекулы нуклеиновой кислоты, с которой нуклеиновая кислота обычно связана в естественных условиях: или (2) клонируют, амплифицируют, соединяют с тэгом или другим образом отличают от остальных нуклеиновых кислот; таким образом, можно определить последовательность интересующей нуклеиновой кислоты, которая считается изолированной (выделенной). Молекула изолированной нуклеиновой кислоты представлена в другой форме или условиях, в сравнении с формой и условиями, в которых она встречается в естественной среде. Таким образом, молекулы изолированной нуклеиновой кислоты отличаются от молекулы изолированной нуклеиновой кислоты, находящейся в естественных клетках. Однако молекула изолированной нуклеиновой кислоты включает молекулы изолированной нуклеиновой кислоты, которые содержатся в клетках, обычно экспрессирующих антитело, при этом, например, молекула нуклеиновой кислоты отличается от своего положения в хромосоме в сравнении с естественными клетками.

[00249] Одним из источников РНК, используемой для клонирования и секвенирования, является гибридома, образуемая путем получения В-клеток из трансгенных мышей и слияния В-клетки с иммортализованной клеткой. С другой стороны, РНК может быть выделена из В-клеток (или целой селезенки) иммунизированных мышей. При использовании других источников, кроме гибридомы, может оказаться желательным провести скрининг последовательностей, кодирующих иммуноглобулины или полипептиды иммуноглобулинов со специфическими характеристиками связывания. Одним из способов для такого скрининга является использование способа фаговых дисплеев. Фаговые дисплеи дополнительно описаны

ниже в тексте данной заявки и, кроме того, хорошо известны в науке. [См., например, WO 91/17271, McCafferty et al., WO 92/01047, и Caton and Koprowski, (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:6450-54 (1990))] (включены в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки). В одном варианте воплощения изобретения изолируют кДНК из иммунизированной трансгенной мыши (например, вся кДНК селезенки), затем используется полимеразная цепная реакция для амплификации последовательностей кДНК, кодирующих участок полипептида иммуноглобулина, например, участки CDR, и амплифицированные последовательности вставляют в фаговый вектор. кДНК, кодирующие интересующие пептиды, например, пептиды переменного участка с требуемыми характеристиками связывания, идентифицируют с использованием стандартного способа фаговых дисплеев, такого как пэннинг.

[00250] Затем определяют последовательность амплифицированной или клонированной нуклеиновой кислоты. Как правило, определяют последовательность, кодирующую весь переменный участок полипептида иммуноглобулина, однако, иногда адекватным будет определение последовательности только фрагмента переменного участка, например, фрагмента, кодирующего CDR. Как правило, секвенированный фрагмент будет иметь в длину, по меньшей мере, 30 оснований, наиболее часто секвенированию подлежат основания, кодирующие, по меньшей мере, примерно одну треть или, по меньшей мере, примерно половину длины переменного участка.

[00251] Секвенирование может проводиться на клонах, выделенных из библиотеки кДНК, или, если используют ПЦР, после субклонирования амплифицированной последовательности, или путем прямого ПЦР-секвенирования амплифицированного сегмента. Секвенирование проводится с использованием стандартных способов (см., например, Sambrook et al. (1989) *Molecular Cloning: A Laboratory Guide*, Vols 1-3, Cold Spring Harbor Press, и Sanger, F. et al. (1977) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74: 5463-5467 (включено в данную заявку во всей своей полноте посредством ссылки)). Путем сравнения последовательности клонированной нуклеиновой кислоты с опубликованными последовательностями

генов иммуноглобулинов человека и кДНК специалист в данной области сможет легко определить, в зависимости от секвенированного участка, (i) использование сегмента зародышевой линии гибридомы для получения полипептида иммуноглобулина (включая изотип тяжелой цепи) и (ii) последовательность переменных участков тяжелой и легкой цепей, включая последовательности, полученные добавлением N-участка и в ходе соматической мутации. Одним из источников информации о последовательностях генов иммуноглобулинов является National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, Md.

[00252] После изоляции ДНК может быть включена в векторы экспрессии, которые затем трансфицируют в клетки-хозяева, такие как клетки *E. Coli*, клетки линии COS обезьяны, клетки линии 293 эмбриональной почки человека (например, клетки линии 293E), клетки яичников китайского хомячка (CHO) или клетки миеломы, которые в противном случае не вырабатывают белок иммуноглобулина, для организации синтеза моноклональных антител в рекомбинантных клетках-хозяевах. Рекомбинантное получение антител хорошо известно в науке.

[00253] Экспрессия контрольных последовательностей относится к ДНК последовательностям, необходимым для экспрессии функционально связанной кодирующей последовательности в отдельном организме-хозяине. Контрольные последовательности, подходящие для прокариот, включают, например, промотор, в некоторых случаях последовательности оператора, а также место связывания рибосомы. Как известно, эукариотические клетки используют промоторы, сигналы полиаденилирования и энхансеры.

[00254] В альтернативном варианте воплощения изобретения аминокислотная последовательность интересующего иммуноглобулина может быть определена путем непосредственного секвенирования белка. Подходящие кодирующие нуклеотидные последовательности могут быть разработаны в соответствии с универсальной таблицей кодонов.

[00255] Варианты аминокислотной последовательности

требуемого антитела могут быть получены путем введения соответствующих нуклеотидных изменений в кодирующую ДНК или путем пептидного синтеза. Такие варианты включают, например, делеции и/или вставки, и/или замещения остатков в последовательностях аминокислот антител. Любая комбинация делеции, вставки и замещения осуществляется для получения окончательной структуры при условии, что такая окончательная структура обладает необходимыми характеристиками. Изменения в аминокислотах также могут изменять пост-трансляционные процессы в антителе, такие как изменение количества или положения участков гликозилирования.

[00256] Молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие варианты аминокислотной последовательности антитела, получают с использованием целого ряда известных в науке способов. Такие способы включают, но не ограничиваются, следующие: выделение из природного источника (в случае вариантных последовательностей аминокислот, встречающихся в природе) или получение путем сайт-специфического (или опосредованного олигонуклеотидами) мутагенеза, ПЦР-мутагенеза и кассетного мутагенеза полученных ранее вариантной или невариантной версий антитела.

[00257] Изобретение также описывает выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую антитела по изобретению, которая в некоторых случаях функционально связана с контрольными последовательностями, распознаваемыми клеткой-хозяином, векторами и клетками-хозяевами, включающими нуклеиновые кислоты, и рекомбинантные способы для получения антител, которые могут включать культивацию клетки-хозяина, в результате чего экспрессируется нуклеиновая кислота и, в некоторых случаях, выделяют антитело из культуры клетки-хозяина или питательной среды. Различные системы и способы для получения антитела обобщены в Birch & Racher (Adv. Drug Deliv. Rev. 671-685 (2006)).

[00258] Для рекомбинантного получения антитела по изобретению, нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, выделяют и вставляют в реплицируемый вектор для дальнейшего клонирования (амплификации ДНК) или экспрессии. ДНК, кодирующая

моноклональное антитело, может быть легко выделена и секвенирована с использованием стандартных процедур (например, путем использования олигонуклеотидных зондов, которые способны специфически связываться с генами, кодирующими тяжелые и легкие цепи антител). Представлен целый ряд векторов. Компоненты вектора обычно включают, но не ограничиваются, одну или несколько сигнальных последовательностей, точку начала репликации, один или более избирательных маркерных генов, энхансер, промотор и последовательность прекращения транскрипции.

[00259] Подходящие клетки-хозяева для клонирования или экспрессии ДНК в векторах включают прокариоты, дрожжи или клетки высших эукариотов. Подходящие для такой цели прокариотические клетки включают eubacteria, такие как грамотрицательные или грамположительные организмы, например, *Enterobacteriaceae*, такие как *Escherichia*, например, *E. coli*, *Enterobacter*, *Erwinia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, например, *Salmonella typhimurium*, *Serratia*, например, *Serratia marcescans*, и *Shigella*, а также *Bacilli*, такие как *B. subtilis* и *B. licheniformis* (например, *B. licheniformis* 41 P, описанный в DD 266,710, опубликованной 12 апреля 1989 г.), *Pseudomonas*, такие как *P. aeruginosa*, и *Streptomyces*. Одним преимущественным хозяином для клонирования служит *E. coli* 294 (ATCC 31446), однако подходят и другие штаммы, такие как *E. coli* B, *E. coli* X1776 (ATCC 31537) и *E. coli* W3110 (ATCC 27325). Такие примеры являются иллюстративными, а не ограничивающими.

[00260] Кроме прокариот, такие эукариотические микроорганизмы, как гифомицеты или дрожжи, подходят для клонирования или экспрессии хозяев для кодирующих антитела векторов. *Saccharomyces cerevisiae*, или обычные пекарские дрожжи, используют наиболее часто среди других низких эукариотических организмов-хозяев. Однако могут использоваться и доступен целый ряд других родов, видов и штаммов, таких как хозяева *Schizosaccharomyces pombe*; *Kluyveromyces*, такие как, например, *K. lactis*, *K. fragilis* (ATCC 12,424), *K. bulgaricus* (ATCC 16,045), *K. wickerhamii* (ATCC 24,178), *K. waltii* (ATCC

56,500), *K. drosophilorum* (ATCC 36,906), *K. thermotolerans* и *K. marxianus*; *Yarrowia* (EP 402,226); *Pichia pastoris* (EP 183,070); *Candida*; *Trichoderma reesia* (EP 244,234); *Neurospora crassa*; *Schwanniomyces*, такие как *Schwanniomyces occidentalis*; а также гифомицеты, такие как, например, *Neurospora*, *Penicillium*, *Tolyocladium*, и хозяева *Aspergillus*, такие как *A. nidulans* и *A. niger*.

[00261] Подходящие клетки-хозяева для экспрессии гликозилированного антитела получают из многоклеточных организмов. Примеры клеток беспозвоночных включают клетки растений и насекомых. Были идентифицированы многочисленные штаммы бакуловируса, его варианты и соответствующие подходящие клетки-хозяева насекомых, таких как *Spodoptera frugiperda* (гусеница), *Aedes aegypti* (москит), *Aedes albopictus* (москит), *Drosophila melanogaster* (плодовая мушка) и *Bombyx mori*. Общедоступен целый ряд вирусных штаммов для трансфекции, например, вариант L-1 *Autographa californica* NPV и штамм Bm-5 *Bombyx mori* NPV, и такие вирусы могут использоваться в данном изобретении, в частности, для трансфекции клеток *Spodoptera frugiperda*.

[00262] В качестве хозяев могут использоваться культуры клеток таких растений, как хлопок, кукуруза, картофель, соя, петуния, томат, табак, лемна и других растений.

[00263] Примеры подходящих линий клеток-хозяев млекопитающих представлены следующими: включая CHO-K1 клетки (ATCC CCL61), DXB-H, DB-44 и клетки яичников китайского хомячка/-DHFR (CHO, Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 4216 (1980)); линия CV1 почки обезьяны, трансформированная SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651); линия эмбриональной почки человека (клетки 293 или 293, субклонированные для роста в суспензионной культуре (Graham et al., *J. Gen Virol.* 36: 59, 1977)); почки детеныша хомяка (BHK, ATCC CCL 10); клетки Сертолли мыши (TM4, Mather, (*Biol. Reprod.* 23: 243-251, 1980); клетки почки обезьяны (CV1 ATCC CCL 70); клетки почки африканской зеленой мартышки (VERO-76, ATCC CRL-1587); клетки цервикальной карциномы человека (HEp-2, ATCC CCL 2); клетки почки собаки

(MDCK, ATCC CCL 34); клетки печени крыс Буффало (BRL 3A, ATCC CRL 1442); клетки легкого человека (W138, ATCC CCL 75); клетки печени человека (Hep G2, HB 8065); клетки опухоли молочной железы мыши (MMT 060562, ATCC CCL51); клетки TRI (Mather et al., *Annals N.Y Acad. Sci.* 383: 44-68 (1982)); клетки MRC 5; клетки FS4; и клетки линии гепатомы человека (Hep G2).

[00264] Клетки-хозяева трансформируют или трансфицируют описанными здесь векторами экспрессии или клонирования для получения антител, и культивируют в подходящей питательной среде, модифицированной соответствующим образом для индуцирования промоторов, селекции трансформантов или амплификации генов, кодирующих требуемые последовательности. Кроме того, новейшие векторы и трансфицированные линии клеток с множественными копиями единиц транскрипции, разделенных селективным маркером, особенно подходят и преимущественны для экспрессии антител, связывающихся с требуемым антигеном.

[00265] Клетки-хозяева, содержащие нуклеотидные последовательности требуемых антител, могут быть культивированы в целом ряде сред. Для культивации клеток-хозяев подходят представленные на рынке среды, такие как Ham's F10 (Sigma), Minimal Essential Medium ((MEM), (Sigma), RPMI-1640 (Sigma), и модифицированная по способу Дульбекко среда Игла ((DMEM), Sigma). Кроме того, в качестве питательной среды для клеток-хозяев может использоваться любая среда, описанная в Ham et al., (*Meth. Enz.* 58: 44, 1979), Barnes et al., *Anal. Biochem.* 102: 255 (1980), патентах США No. 4767704; 4657866; 4927762; 4560655; или 5122469; WO 90/103430; WO 87/00195; или патенте США Re. No. 30985. В любую из таких сред могут быть добавлены, при необходимости, гормоны и/или другие факторы роста (такие как инсулин, трансферрин или эпидермальный фактор роста), соли (такие как натрия хлорид, кальций, магний и фосфат), буферы (такие как HEPES), нуклеотиды (такие как аденозин и тимидин), антибиотики (такие как ГЕНТАМИЦИН™), микроэлементы (определенные как неорганические соединения, обычно присутствующие в конечных концентрациях в микромолярном диапазоне) и глюкоза или эквивалентный источник энергии. Также

могут быть внесены любые другие необходимые добавки в соответствующих концентрациях, которые должны быть известны специалисту в данной области. Условия культуры, такие как температура, рН и т.п., такие же, как и условия, используемые для клетки-хозяина, выбранной для экспрессии, и должны быть очевидны специалисту в данной области.

[00266] При использовании рекомбинантных способов, антитело может быть получено внутри клетки, периплазматическом пространстве или непосредственно в среде, включая культуры микроорганизмов. Если антитело получают внутри клетки, в качестве первого этапа удаляются частицы распада клеток-хозяев или лизированных фрагментов, например, путем центрифугирования или ультрафильтрации. Better et al. [*Science* 240:1041-43, 1988; *ICSU Short Reports* 10:105 (1990); и *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:457-461 (1993)] описывают процедуру изоляции антител, которые секретируются в периплазматическом пространстве *E. coli*. (См. также Carter et al., *Bio/Technology* 10:163-167 (1992)).

[00267] Композиции антитела, полученные из клеток микроорганизмов или млекопитающих, могут быть очищены с использованием, например, хроматографии с гидроксипатитом, катион- или анионообменной хроматографии, аффинной хроматографии, причем аффинная хроматография является преимущественным способом очистки. Пригодность белка А в качестве аффинного лиганда зависит от видов и изоформа любого домена Fc иммуноглобулина, присутствующего в антителе. Белок А может использоваться для очистки антител, основанных на тяжелых цепях $\gamma 1$, $\gamma 2$ или $\gamma 4$ человека (Lindmark et al., *J. Immunol. Meth.* 62: 1-13, 1983). Белок G рекомендуется для всех мышинных изоформ и для $\gamma 3$ человека (Guss et al., *EMBO J.* 5:1567-1575 (1986)). Матрица, к которой присоединяется аффинный лиганд, в большинстве случаев представлена агарозой, однако имеются и другие матрицы. Механически стабильные матрицы, такие как стекло с контролируемым размером пор или полистирендивинилбензол, позволяют ускорить скорости потока и сократить время процессинга в сравнении с использованием агарозы. Если антитело включает домен C_{H3}, для очистки можно

использовать смолу Bakerbond ABX™ (J.T. Baker, Phillipsburg, NJ). Также представлены другие способы очистки белка, такие как фракционирование на ионообменной колонке, осаждение в этаноле, обращенно-фазовая ВЭЖХ, хроматография на кремниевой колонке, хроматография на гепарине, хроматография на СЕФАРОЗЕ™ или анион- или катион-обменной смоле (например, колонка с полиаспарагиновой кислотой), хроматофокусировка, электрофорез в полиакриламидном геле и осаждение в присутствии сульфата аммония, в зависимости от восстанавливаемого антитела.

Антитела по изобретению

[00268] Данное изобретение описывает определенные специфические антитела, которые связывают инсулин, рецептор инсулина и/или комплекс инсулин/рецептор инсулина, и преимущественно изменяют (например, повышают или понижают) сигнализацию рецептора инсулина и/или его влияние на уровни глюкозы и усвоение глюкозы. В типичных вариантах воплощения изобретения специфическое антитело по изобретению может включать каппа (κ) или лямбда (λ) легкую цепь человека или последовательность аминокислот, полученную из таких легких цепей, или тяжелую цепь человека или полученную из нее последовательность, или обе легкую и тяжелую цепи вместе в одной цепи, димерной, тетрамерной или другой форме. В некоторых вариантах воплощения изобретения тяжелая цепь и легкая цепь специфического иммуноглобулина представлены различными аминокислотными молекулами. В других вариантах воплощения изобретения эта же аминокислотная молекула содержит переменный участок тяжелой цепи и переменный участок легкой цепи указанного специфического антитела.

[00269] В некоторых вариантах воплощения изобретения аминокислотная последовательность антитела к мишени включает один или несколько CDR с аминокислотной последовательностью переменного участка зрелой легкой цепи (V_L) (т.е. отсутствующую сигнальную последовательность) антител в SEQ ID NO: 1-150 или их вариантов. В некоторых вариантах воплощения изобретения V_L включает аминокислотную последовательность от начала CDR1 до конца CDR3 легкой цепи любого из описанных выше

антител.

[00270] В одном варианте воплощения изобретения отдельное специфическое антитело включает CDR1, CDR2 или CDR3 (LCDR1, LCDR2, LCDR3) легкой цепи, каждый из которых выбирают независимым образом из участков CDR1, CDR2 и CDR3 антитела, имеющего переменный участок легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность участка V_L , входящую в SEQ ID NO: 1-150. В одном аспекте изобретения CDR1 легкой цепи находится в пределах остатков 24-36, CDR2 находится в пределах остатков 50-56 и CDR3 находится в пределах остатков 89-101 в соответствии с нумерацией по Chothia. Полипептид отдельного специфического антитела может включать участки CDR1, CDR2 и CDR3 антитела с аминокислотной последовательностью участка V_L , выбираемой из группы, включающей SEQ ID NO: 1-150.

[00271] В некоторых вариантах воплощения изобретения отдельное специфическое антитело включает один или несколько CDR аминокислотной последовательности переменного участка зрелой тяжелой цепи (V_H) (т.е. отсутствующую сигнальную последовательность) антител в SEQ ID NO: 151-303 или их вариантов. В некоторых вариантах воплощения изобретения V_H включает аминокислотную последовательность от начала CDR1 до конца CDR3 любой одной из тяжелых цепей любого из описанных выше антител.

[00272] В одном варианте воплощения изобретения отдельное специфическое антитело включает CDR1, CDR2 или CDR3 (HCDR1, HCDR2, HCDR3) тяжелой цепи, каждый из которых выбирают независимым образом из участков CDR1, CDR2 и CDR3 антитела, имеющего переменный участок тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность участка V_H , входящую в SEQ ID NO: 151-303. Дополнительно предусматривается, что отдельное специфическое антитело включает CDR1, CDR2 или CDR3 тяжелой цепи, каждый из которых выбирают независимым образом из участков CDR1, CDR2 и CDR3 антитела, имеющего переменный участок тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность участка V_H , входящую в SEQ ID NO: 151-303. В одном аспекте изобретения CDR тяжелой цепи находятся в

следующих участках согласно нумерации по Chothia: CDR1 в пределах остатков 26-35, CDR2 в пределах остатков 50-58 и CDR3 в пределах остатков 95-111 или 97-118. Полипептид отдельного специфического антитела может включать участки CDR1, CDR2 и CDR3 антитела с аминокислотной последовательностью участка V_H, выбираемой из группы, включающей SEQ ID NO: 151-303.

[00273] CDR в Таблицах 1 и 2 и SEQ ID NO: 1-303 были определены в соответствии с системой IMGT, LeFranc et al IMGT, the INTERNATIONAL IMMUNOGENETICS INFORMATION SYSTEM®, Nucl. Ac. Res. 33 D593-597 (2005).

[00274] В другом варианте воплощения изобретения антитело включает переменный участок зрелой легкой цепи, как это описано выше, и переменный участок зрелой тяжелой цепи, как это описано выше, соединенных, как это указано в Таблице 3. В другом варианте воплощения изобретение описывает очищенный препарат моноклонального антитела, включающего переменный участок легкой цепи и переменные участки тяжелой цепи с последовательностями SEQ ID NO: 1-303 и в комбинациях, как это указано в Таблице 3.

[00275] В типичных вариантах воплощения изобретение предусматривает следующее:

[00276] моноклональное антитело, содержащее один, два, три, четыре, пять или шесть HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 или LCDR3 с любой из последовательностей SEQ ID NO: 151-303 и SEQ ID NO: 1-150 соответственно, в некоторых случаях включающее одну или две мутации в любом из таких CDR, например, замену консервативных или неконсервативных аминокислот, и в некоторых случаях комбинированное, как это указано в Таблице 3;

[00277] моноклональное антитело, содержащее все HCDR1, HCDR2, HCDR3 или переменный участок тяжелой цепи с любой из последовательностей SEQ ID NO: 151-303, в некоторых случаях включающее одну или две мутации в таких CDR, в некоторых случаях дополнительно включающее любой подходящий константный участок тяжелой цепи, например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2 или IgE, последовательность человека или их гибрид, или консенсусную последовательность человека;

[00278] моноклональное антитело, содержащее все LCDR1, LCDR2, LCDR3 или переменный участок легкой цепи с любой из последовательностей SEQ ID NO: 1-150, в некоторых случаях включающее одну или две мутации в таких CDR, в некоторых случаях дополнительно включающее любой подходящий константный участок легкой цепи, например, константный участок каппа- или лямбда легкой цепи, последовательность человека или их гибрид, или консенсусную последовательность человека;

[00279] моноклональное антитело, связывающееся с одной и той же линейной или трехмерной антигенной детерминантой INSR в качестве антитела, включающего переменные участки с последовательностью SEQ ID NO: 1-303, например, как это определено в ходе рентгеновской кристаллографии или с использованием других биофизических или биохимических способов, таких как масс-спектрометрия с дейтериевым обменом, сканирование аланином и ИФА пептидного фрагмента;

[00280] моноклональное антитело, конкурирующее с антителом, включающим переменные участки с последовательностью SEQ ID NO: 1-303, за связывание с INSR человека более чем примерно на 75%, более чем примерно на 80% или более чем примерно на 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% или 95%.

[00281] В некоторых вариантах воплощения изобретения антитело включает все три CDR легкой цепи, все три CDR тяжелой цепи или все шесть CDR легкой и тяжелой цепи, скомбинированные, как это указано в Таблице 3. В некоторых типичных вариантах воплощения изобретения два CDR легкой цепи из антитела могут быть скомбинированы с третьим CDR легкой цепи из другого антитела. С другой стороны, LCDR1 из одного антитела может быть скомбинирован с LCDR2 из другого антитела и LCDR3 из третьего антитела, в частности, в случаях с высокой степенью гомологичности CDR. Подобным образом, два CDR тяжелой цепи из антитела могут быть скомбинированы с третьим CDR тяжелой цепи из другого антитела, или HCDR1 из одного антитела может быть скомбинирован с HCDR2 из другого антитела и HCDR3 из третьего антитела, в частности, в случаях с высокой степенью

гомологичности CDR.

[00282] Также могут использоваться консенсусные CDR. Любой один консенсусный CDR может быть скомбинирован с двумя другими CDR из одной и той же самой цепи (например, тяжелой или легкой) любых антител, например, для образования подходящего переменного участка тяжелой или легкой цепи.

[00283] В некоторых вариантах воплощения изобретения описано антитело, включающее полипептид с аминокислотной последовательностью, которая, по меньшей мере, примерно на 65%, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более идентична переменному участку тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 148-284 и/или аминокислотной последовательностью, которая, по меньшей мере, примерно на 65%, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более идентична переменному участку легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 1-150, и антитело дополнительно включает, по меньшей мере, один, два, три, четыре, пять или все CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 или CDRL3. В некоторых вариантах воплощения изобретения аминокислотная последовательность с процентным показателем идентичности относительно переменного участка легкой цепи может включать один, два или три CDR легкой цепи. В других вариантах воплощения изобретения аминокислотная последовательность с процентным показателем идентичности относительно переменного участка тяжелой цепи может включать один, два или три CDR тяжелой цепи.

[00284] Предусматривается, что антитела по изобретению могут иметь одну, две или более аминокислотных замен в участках CDR антитела, например, замен неконсервативных или консервативных аминокислот.

[00285] В родственном варианте воплощения изобретения изменены остатки в каркасном участке. Каркасные участки тяжелой цепи, которые могут быть изменены, находятся в участках, обозначенных H-FR1, H-FR2, H-FR3 и H-FR4, которые могут

окружать остатки CDR тяжелой цепи, и каркасные участки легкой цепи, которые могут быть изменены, находятся в участках, обозначенных L-FR1, L-FR2, L-FR3 и L-FR4, которые могут окружать остатки CDR легкой цепи. Аминокислота в каркасном участке может быть замещена, например, подходящей аминокислотой, идентифицированной в каркасном участке человека или консенсусном каркасном участке человека.

[00286] Дополнительно предусмотрено, что изобретение описывает очищенный полипептид, включающий любую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1-150, слитую с любой аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 151-303, в некоторых случаях комбинированную в виде переменных участков тяжелой/легкой цепи, как это указано в Таблице 3, или его фрагменты, которые включают, по меньшей мере, участок SEQ ID NO: 1-150 и SEQ ID NO: 151-303, скомбинированный в некоторых случаях, как это указано в Таблице 3, при этом полипептид связывает рецептор инсулина, инсулин или комплекс инсулин/рецептор инсулина.

[00287] В другом аспекте изобретение описывает очищенный полипептид, включающий, по меньшей мере, один CDR описанного здесь переменного участка легкой цепи, при этом переменный участок легкой цепи включает аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 90% идентична последовательностям LCDCR, установленным в SEQ ID NO: 1-150. В одном варианте воплощения изобретения полипептид может быть на 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичен любому одному LCDCR с последовательностью SEQ ID NO: 1-150. В дополнительном аспекте изобретение описывает очищенный полипептид, включающий, по меньшей мере, один CDR описанного здесь переменного участка тяжелой цепи, при этом переменный участок тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на 90% идентична последовательностям HCDR, установленным в SEQ ID NO: 151-303. В одном варианте воплощения изобретения полипептид может быть на 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичен любому одному HCDR с последовательностью SEQ ID NO: 151-303.

[00288] Дополнительно предусматривается, что CDR тяжелой и легкой цепей антитела включает вариантные аминокислотные последовательности, которые могут улучшить аффинность связывания антитела, и получают, например, путем «созревания аффинности». В одном аспекте предусматривается, что антитело по изобретению включает последовательность HCDR2 тяжелой цепи, обладающую примерно 35%-й идентичностью относительно HCDR2 последовательности исходного антитела, установленной в SEQ ID NO: 151-303. В родственном аспекте предусматривается, что антитело по изобретению включает последовательность HCDR3 тяжелой цепи, обладающую примерно 50%-й идентичностью относительно HCDR3 последовательности исходного антитела, установленной в SEQ ID NO: 151-303.

[00289] В одном варианте воплощения изобретение описывает антигенсвязывающие соединения, включая функциональные фрагменты, содержащие переменную аминокислотную последовательность, установленную в любой последовательности SEQ ID NO: 1-150 и 151-303. В родственном варианте воплощения изобретения указанное выше антигенсвязывающее соединение выбирают из группы, состоящей из полного собранного тетрамерного антитела, поликлонального антитела, моноклонального антитела, включая антитело HUMAN ENGINEERED™; гуманизированное антитело; антитело человека; химерное антитело; мультиспецифическое антитело, фрагмент антитела, Fab, F(ab')₂; Fv; scFv или фрагмент одноцепочечного антитела; диатело; триатело, тетратело, минитело, линейное антитело; хелатное рекомбинантное антитело, тритело или битело, интратело, нанотело, небольшой модулярный иммунофармацевтический препарат (SMIP), белок слияния - иммуноглобулин с антигенсвязывающим доменом, антитело верблюдовых, антитело, содержащее V_{HH}, или варианты, или производные любых из таких антител, которые включают один или несколько последовательностей CDR по изобретению и обладают требуемой биологической активностью. Антигенсвязывающие соединения по изобретению преимущественно сохраняют аффинность связывания, составляющую 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷, 10⁻⁸, 10⁻⁹, 10⁻¹⁰, 10⁻¹¹М

или менее, как это измерено путем поверхностного плазмонного резонанса.

[00290] В одном аспекте антитела по изобретению включают переменный участок тяжелой цепи или переменный участок легкой цепи с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 151-303 и SEQ ID NO: 1-150 соответственно, скомбинированными, как это указано в Таблице 3. Дополнительно предусматривается, что антитела могут включать полные или частичные антитела, состоящие из представленных выше аминокислотных последовательностей. В одном варианте воплощения изобретения антитела включают, по меньшей мере, один CDR1, CDR2 или CDR3 тяжелой цепи с последовательностями SEQ ID NO: 151-303, или, по меньшей мере, один CDR1, CDR2 или CDR3 легкой цепи с последовательностями SEQ ID NO: 1-150, скомбинированные, как это указано в Таблице 3.

[00291] В одном варианте воплощения изобретения тяжелая цепь включает аминокислотную последовательность, идентифицируемую как последовательность CDR3 тяжелой цепи. Такая «последовательность CDR3 тяжелой цепи» (HCDR3) включает аминокислотную последовательность, идентифицированную как последовательность CDR3 тяжелой цепи, установленной в Таблице 2 и SEQ ID NO: 151-303. С другой стороны, последовательность HCDR3 включает аминокислотную последовательность, которая содержит одно или несколько аминокислотных изменений в сравнении с любой аминокислотной последовательностью HCDR3, идентифицированной в Таблице 2, т.е. замену, вставку или делецию. Преимущественные замещения включают замещение аминокислоты в соответствующем положении другим HCDR3, указанным в Таблице 2. С другой стороны, последовательность HCDR3 может включать консенсусную аминокислотную последовательность HCDR3, описанную в тексте данной заявки.

[00292] С другой стороны, тяжелая цепь, включающая последовательность HCDR3 по изобретению, описанную выше, может дополнительно включать «последовательность CDR2 тяжелой цепи» (HCDR2) по изобретению, которая включает аминокислотные последовательности, идентифицированные как HCDR2 в SEQ ID NO:

151-303 и Таблице 2, аминокислотные последовательности, которые включают одно или несколько аминокислотных соединений в сравнении с любым HCDR2, идентифицированным в SEQ ID NO: 151-303 и Таблице 2, преимущественно замещение аминокислоты в соответствующем положении в пределах другого HCDR2 из Таблицы 2, или описанную здесь консенсусную последовательность HCDR2.

[00293] Тяжелая цепь, включающая описанную выше последовательность CDR3 тяжелой цепи по изобретению, также может включать: (а) последовательность CDR1 тяжелой цепи по изобретению, описанную выше; и (б) CDR2 последовательность тяжелой цепи по изобретению, описанную выше.

[00294] В одном аспекте изобретения описано антитело, которое связывается с антигеном-мишенью и включает тяжелую цепь, которая состоит из любой одной, двух и/или трех последовательностей CDR тяжелой цепи по изобретению, описанных выше.

[00295] Любая из описанных выше последовательностей CDR тяжелой цепи также может включать аминокислоты, добавленные к любому концу CDR. Далее подробно описано получение вариантов и производных антител и антигенсвязывающих соединений по изобретению, включая созревание аффинности, или получение вариантов или производных, включающих аминокислотные аналоги. Типичные варианты включают варианты, содержащие замены консервативных или неконсервативных соответствующих аминокислот в аминокислотной последовательности, или замену аминокислоты соответствующей аминокислотой в последовательности антитела человека.

[00296] Антитела, включающие любую одну из описанных выше тяжелых цепей, могут дополнительно включать легкую цепь, преимущественно, легкую цепь, связывающуюся с антигеном-мишенью, и, более преимущественно, легкую цепь, включающую последовательности CDR легкой цепи по изобретению, описанные ниже.

[00297] В другом аспекте изобретения описано антитело, которое связывается с антигеном-мишенью и включает легкую цепь, которая состоит из любой одной, двух и/или трех

последовательностей CDR легкой цепи по изобретению, описанных ниже.

[00298] Преимущественно, легкая цепь включает аминокислотную последовательность, идентифицированную как последовательность CDR3 легкой цепи. Такая «последовательность CDR3 легкой цепи» (LCDR3) включает аминокислотную последовательность, идентифицированную как последовательность CDR3 легкой цепи, установленной в Таблице 1 и SEQ ID NO: 1-150. С другой стороны, последовательность CDR3 легкой цепи включает аминокислотную последовательность, которая содержит одно или несколько аминокислотных изменений в сравнении с любой аминокислотной последовательностью CDR3 легкой цепи, идентифицированной в Таблице 1, т.е. замену, вставку или делецию. Преимущественные замещения включают замещение аминокислоты в соответствующем положении другим CDR3 легкой цепи, указанным в Таблице 1. С другой стороны, последовательность CDR3 легкой цепи может включать консенсусную аминокислотную последовательность CDR3 легкой цепи, как это указано в Таблице 1.

[00299] Легкая цепь, включающая последовательность CDR3 по изобретению, описанную выше, может дополнительно включать «последовательность CDR2 легкой цепи» по изобретению, которая включает аминокислотные последовательности, идентифицированные как CDR1 легкой цепи в SEQ ID NO: 1-150 или Таблице 1, аминокислотные последовательности, которые включают одно или несколько аминокислотных изменений в сравнении с любым CDR1 легкой цепи, идентифицированным в SEQ ID NO: 1-150 или Таблице 1, преимущественно, замещение аминокислоты в соответствующем положении в пределах другого CDR1 легкой цепи из Таблицы 1, или описанную здесь консенсусную последовательность CDR1 легкой цепи.

[00300] С другой стороны, легкая цепь, включающая последовательность CDR3 по изобретению, описанную выше, может дополнительно включать «последовательность CDR2 легкой цепи» по изобретению, которая включает аминокислотные последовательности, идентифицированные как CDR2 легкой цепи в

SEQ ID NO: 1-150 или Таблице 1, аминокислотные последовательности, которые включают одно или несколько аминокислотных изменений в сравнении с любым CDR2 легкой цепи, идентифицированным в Таблице 1, преимущественно, замещение аминокислоты в соответствующем положении в пределах другого CDR2 легкой цепи SEQ ID NO: 1-150 или Таблице 1, или описанную здесь консенсусную последовательность CDR2 легкой цепи, указанную в Таблице 1.

[00301] В родственном аспекте изобретение предусматривает очищенный полипептид, включающий, по меньшей мере, один HCDR с последовательностью SEQ ID NO: 151-303 или LCDR с последовательностью SEQ ID NO: 1-150, при этом каркасные участки переменного участка тяжелой цепи и каркасные участки переменного участка легкой цепи включают каркасные участки антитела человека. В другом варианте воплощения изобретения каркасные участки переменного участка тяжелой цепи и каркасные участки переменного участка легкой цепи химически изменены путем замещения аминокислоты для придания большей гомологии последовательности антитела человека. Например, в каждом каркасном участке тяжелой цепи (H-FR1-4) предусмотрено, что, по меньшей мере, один, по меньшей мере, два, по меньшей мере, три, по меньшей мере, четыре, по меньшей мере, пять или, по меньшей мере, шесть нативных остатков каркасного участка переменного участка тяжелой цепи мыши были изменены замещением аминокислот, и при этом в пределах каждого каркасного участка легкой цепи (L-FR1-4), по меньшей мере, один, по меньшей мере, два, по меньшей мере, три, по меньшей мере, четыре, по меньшей мере, пять или, по меньшей мере, шесть нативных остатков каркасного участка переменного участка легкой цепи мыши были изменены замещением аминокислот.

[00302] Тяжелая цепь, включающая описанную выше последовательность CDR3 легкой цепи по изобретению, также может включать: (а) последовательность CDR1 легкой цепи по изобретению, описанную выше; и (б) CDR2 последовательность легкой цепи по изобретению, описанную выше.

[00303] Антитела, включающие любой один переменный

участок легкой цепи, описанный выше, может дополнительно включать переменный участок тяжелой цепи, в некоторых случаях скомбинированный, как это описано в Таблице 3, преимущественно, переменный участок тяжелой цепи, связывающийся с антигеном-мишенью, и, более преимущественно, переменный участок тяжелой цепи, включающий описанные выше последовательности CDR тяжелой цепи по изобретению.

[00304] В одном аспекте изобретения антитело связывается с рецептором инсулина или комплексом, включающим инсулин и рецептор инсулина, с равновесной константой диссоциации K_D 10^{-5} М или менее, при этом антитело способно усиливать аффинность связывания между инсулином и рецептором инсулина примерно от 5 до 200 раз. В одном варианте воплощения изобретения антитело представлено положительным модулирующим антителом, например, антителом, которое усиливает аффинность связывания между инсулином и рецептором инсулина. В некоторых вариантах воплощения изобретения положительное модулирующее антитело включает, не ограничиваясь, Ab006, Ab030, Ab004, Ab013, Ab009, Ab007, Ab011, Ab001, Ab012, Ab010, Ab003, Ab008, Ab002, Ab005, Ab076, Ab077, Ab079, Ab080, Ab083, Ab059, Ab078, Ab085 или любой полипептид, включающий один или несколько CDR в соответствии с любым одним из представленных выше антител, как это указано в Таблицах 1 и 2, или содержит переменный участок антитела с последовательностями SEQ ID NO: 76, 80, 101, 128, 132 и SEQ ID NO: 291, 196, 239, 267, 271.

[00305] В дополнительных вариантах воплощения изобретения положительное модулирующее антитело связывается с рецептором инсулина, комплексом инсулин/рецептор инсулина или связывается с рецептором инсулина и комплексом инсулин/рецептор инсулина. В родственном варианте воплощения изобретения положительное модулирующее антитело, связывающееся с рецептором инсулина или комплексом инсулин/рецептор инсулина, или обеими мишенями, включает, не ограничиваясь, Ab006, Ab030, Ab004, Ab013, Ab009, Ab007, Ab011, Ab001, Ab012, Ab010, Ab003, Ab008, Ab002, Ab005, Ab076, Ab077, Ab079, Ab080, Ab083 или любой полипептид, включающий один или несколько CDR в соответствии с любым одним

из представленных выше антител, как это указано в Таблицах 1 и 2, или содержит переменный участок антитела с последовательностями SEQ ID NO: 76, 80, 101 и SEQ ID NO: 291, 196 и 239.

[00306] В дополнительном варианте воплощения изобретения положительное модулирующее антитело связывается с комплексом инсулин/рецептор инсулина, но не связывается определяемым образом с не включенным в комплекс рецептором инсулина. В родственном варианте воплощения изобретения положительное модулирующее антитело, связывающееся с рецептором инсулина или комплексом инсулин/рецептор инсулина, или обеими мишенями, включает, не ограничиваясь, Ab059, Ab078, Ab085 или любой полипептид, включающий один или несколько CDR в соответствии с любым одним из представленных выше антител, как это указано в Таблицах 1 и 2, или содержит переменный участок антитела с последовательностями SEQ ID NO: 128, 132 и SEQ ID NO: 267 и 271.

[00307] В родственном аспекте изобретения антитело является агонистом. В одном варианте воплощения изобретения антитело является агонистическим антителом, связывающимся с рецептором инсулина с аффинностью K_D 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} М или менее, в некоторых случаях с максимальной агонистической активностью, составляющей 20-100% от максимальной агонистической активности инсулина (измерено путем анализа pAKT). В дополнительном варианте воплощения изобретения антитело представлено аллостерическим антителом-агонистом, которое связывается с рецептором инсулина с аффинностью 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} М или менее и: (а) обладает максимальной агонистической активностью, составляющей 20-80% от максимальной агонистической активности инсулина (измерено в ходе анализа pAKT); (б) при своем присутствии не изменяет EC50 инсулина для INSR более чем в 2 раза; и (в) при своем присутствии не изменяет K_D инсулина для INSR более чем в 2 раза.

[00308] В определенных вариантах воплощения изобретения агонистическое антитело включает, не ограничиваясь, Ab021,

Ab029, Ab022, Ab017, Ab023, Ab024, Ab025, Ab026, Ab031, Ab035, Ab027, Ab036, Ab037, Ab028, Ab038, Ab039, Ab040, Ab041, Ab042, Ab032, Ab043, Ab044, Ab045, Ab046, Ab047, Ab018, Ab033, Ab048, Ab014, Ab015, Ab049, Ab034, Ab051, Ab053, Ab054, Ab056, Ab058, Ab062, Ab064, Ab066, Ab067, Ab068, Ab086, Ab069, Ab071, Ab073, Ab075, Ab082, Ab084 или любой полипептид, включающий один или несколько CDR в соответствии с любым одним из представленных выше антител, как это указано в Таблицах 1 и 2, или содержит переменный участок антитела с последовательностями SEQ ID NO: 7, 113, 114, 124, 126, 130 и SEQ ID NO: 164, 252, 253, 263, 265 и 269.

[00309] В дополнительном аспекте изобретение описывает антитело, связывающееся с рецептором инсулина или комплексом, включающим инсулин и рецептор инсулина, с равновесной константой диссоциации K_D 10^{-5} М или менее, при этом существует вероятность ослабления аффинности связывания или скорости связывания между инсулином и рецептором инсулина, по меньшей мере, от примерно 3 раз до примерно 1000 раз. В одном варианте воплощения изобретения антитело представлено отрицательным модулирующим антителом, например, антителом, которое ослабляет аффинность связывания между инсулином и рецептором инсулина. В родственном варианте воплощения изобретения отрицательное модулирующее антитело включает, не ограничиваясь, следующие антитела: Ab087, Ab019, Ab088, Ab089, Ab020, Ab050, Ab052, Ab055, Ab057, Ab061, Ab063, Ab065, Ab070, Ab072, Ab074 и Ab081.

[00310] В дополнительном аспекте изобретения антитело представлено антителом, конкурирующим с любыми описанными здесь антителами за связывание с рецептором инсулина или комплексом инсулин/рецептор инсулина. В определенных вариантах воплощения изобретения антитело обладает частичной конкурентной способностью. В родственном варианте воплощения изобретения частичная конкуренция представляет собой конкуренцию, составляющую от примерно 30% до примерно 70%, от примерно 30% до примерно 80%, или примерно 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или 80%. В некоторых вариантах воплощения антитело обладает полной конкурентной способностью. В одном

варианте воплощения изобретения полная конкуренция представляет собой конкуренцию, которая составляет более чем 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%. Типичные анализы для изменения конкурентной способности антитела включают, но не ограничиваются, анализы загрузки рецептора и анализы количественного измерения связывания антигенной детерминанты, как это описано в тексте данной заявки и науке.

[00311] В одном варианте воплощения изобретения антитело характеризуется более чем или равным 70% конкурированием с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, включающей Ab079, Ab076, Ab083, Ab080, Ab062, Ab020, Ab019, Ab088 и Ab089, и в некоторых случаях характеризуется более чем или равным 30% конкурированием с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, включающей Ab086, Ab064, Ab001 и Ab018. В дополнительном варианте воплощения изобретения антитело в некоторых случаях не конкурирует с одним или несколькими Ab062 и Ab086. В определенных вариантах воплощения изобретения антитело связывает человеческий и мышинный рецептор инсулина или комплекс.

[00312] В дополнительном варианте воплощения изобретения антитело, конкурирующее с описанным здесь антителом, характеризуется более чем или равным 70% конкурированием с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, включающей Ab040, Ab062, Ab030, Ab001 и Ab018, и в некоторых случаях характеризуется более чем или равным 30% конкурированием с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, включающей Ab037, Ab078, Ab083, Ab080 и Ab085. В родственном варианте воплощения изобретения антитело не конкурирует с Ab053, Ab064, 83-7, Ab019, Ab088 и Ab089. В некоторых случаях антитело связывает человеческий и мышинный рецептор инсулина или комплекс.

[00313] В дополнительном варианте воплощения изобретения антитело, конкурирующее с описанным здесь антителом, характеризуется более чем или равным 70% конкурированием с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из

группы, включающей Ab030, Ab037, Ab053, Ab001, Ab018, Ab064, Ab040, и в некоторых случаях характеризуется более чем или равным 30% конкурированием с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, включающей Ab085 и Ab086. В некоторых случаях антитело не конкурирует с Ab079, Ab076 и Ab088, и в некоторых случаях связывается с человеческим и мышинным рецептором инсулина или комплексом.

[00314] В дополнительном варианте воплощения изобретения антитело, конкурирующее с описанным здесь антителом, характеризуется более чем или равным 70% конкурированием с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, включающей Ab064, Ab062, Ab085 и Ab078, и в некоторых случаях не конкурирует с такими антителами, как Ab077, Ab001, Ab018, Ab030, Ab037, Ab079, Ab076, Ab083, Ab019, Ab088, Ab089 и Ab040. В некоторых случаях антитело связывает человеческий и мышинный рецептор инсулина или комплекс.

[00315] В дополнительном варианте воплощения изобретения антитело, конкурирующее с описанным здесь антителом, характеризуется более чем или равным 70% конкурированием с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, включающей Ab079, Ab076, Ab083, Ab080, Ab062, Ab020, Ab019, Ab088, Ab089. В некоторых случаях антитело не конкурирует с Ab062, Ab086, Ab001, Ab018, Ab030, Ab037, Ab064; и в некоторых случаях антитело реагирует только с мишенями человека и не связывается с мышинным рецептором инсулина или комплексом.

[00316] В дополнительном варианте воплощения изобретения антитело характеризуется более чем или равным 30% конкурированием с любым антителом. В некоторых случаях антитело характеризуется большим или равным 30% конкурированием с Ab061, и в некоторых случаях менее чем 30% конкурированием с Ab019 и Ab074, в некоторых случаях не конкурирует с Ab088. В некоторых случаях антитело связывает человеческий и мышинный рецептор или комплекс.

[00317] В еще одном варианте воплощения изобретения антитело включает переменный участок тяжелой цепи, выбранный

из группы, включающей SEQ ID NO: 281, 278, 277, 209, 275, 223, 284, 276 и 236, и переменный участок легкой цепи, выбираемой из группы, включающей SEQ ID NO: 141, 138, 137, 35, 135, 57, 144, 136 и 98.

[00318] В еще одном варианте воплощения изобретения антитело включает переменный участок тяжелой цепи, выбранный из группы, включающей SEQ ID NO: 195, 220, 303, 197, 208, 243, 245 и 251, и переменный участок легкой цепи, выбираемой из группы, включающей SEQ ID NO: 77, 50, 90, 84, 34, 104, 106 и 112.

[00319] В еще одном варианте воплощения изобретения антитело включает переменный участок тяжелой цепи, выбранный из группы, включающей SEQ ID NO: 241, 279, 258, 155 и 228, и переменный участок легкой цепи, выбираемой из группы, включающей SEQ ID NO: 103, 139, 119, 8 и 89.

Нуклеиновые кислоты антитела по изобретению

[00320] Данное изобретение также описывает молекулы нуклеиновых кислот, кодирующих специфические указанные антитела, как это описано выше. В некоторых вариантах воплощения изобретения различные молекулы нуклеиновых кислот содержат переменный участок тяжелой цепи и переменный участок легкой цепи мишень-специфического антитела. В других вариантах воплощения изобретения одна и та же молекула нуклеиновой кислоты содержит переменный участок тяжелой цепи и переменный участок легкой цепи мишень-специфического антитела. В одном варианте воплощения изобретения нуклеиновая кислота кодирует мишень-специфическое антитело по изобретению.

[00321] В одном аспекте молекула нуклеиновой кислоты по изобретению включает последовательность нуклеотидов, кодирующую аминокислотную последовательность V_L , установленную в SEQ ID NO: 1-150, или ее участок. В родственном аспекте изобретения аминокислотная последовательность V_L представлена консенсусной последовательностью. В некоторых вариантах воплощения изобретения нуклеиновая кислота кодирует аминокислотную последовательность CDR легкой цепи указанного антитела. В некоторых вариантах воплощения изобретения указанный участок

представлен смежным участком, включающим CDR1-CDR3. В одном варианте воплощения изобретения указанный участок включает, по меньшей мере, один, два или три CDR1, CDR2 или CDR3 участка легкой цепи.

[00322] В некоторых вариантах воплощения изобретения молекула нуклеиновой кислоты кодирует аминокислотную последовательность V_L , которая, по меньшей мере, на 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности V_L , установленной в SEQ ID NO: 1-150. Молекулы нуклеиновых кислот по изобретению включают нуклеиновые кислоты, которые гибридизируют при очень строгих условиях гибридизации.

[00323] Дополнительно предусматривается, что молекула нуклеиновой кислоты по изобретению включает нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность V_H любой последовательности SEQ ID NO: 151-303, или ее участок. В родственном аспекте изобретения аминокислотная последовательность V_H представлена консенсусной последовательностью. В некоторых вариантах воплощения изобретения нуклеиновая кислота кодирует аминокислотную последовательность CDR тяжелой цепи указанного антитела. В некоторых вариантах воплощения изобретения указанный участок представлен смежным участком, включающим CDR1-CDR3 тяжелой цепи. В одном варианте воплощения изобретения указанный участок включает, по меньшей мере, один, два или три CDR1, CDR2 или CDR3 участка тяжелой цепи.

[00324] В некоторых вариантах воплощения изобретения молекула нуклеиновой кислоты кодирует аминокислотную последовательность V_H , которая, по меньшей мере, на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности V_H , установленной в SEQ ID NO: 151-303. Молекулы нуклеиновых кислот по изобретению включают нуклеиновые кислоты, которые гибридизируют при очень строгих условиях гибридизации.

[00325] Дополнительно предусмотрено, что нуклеиновые кислоты по изобретению кодируют легкую цепь полной длины или

тяжелую цепь полной длины антитела, включающего переменный участок тяжелой цепи или легкой цепи с последовательностями SEQ ID NO:1-303 и, в некоторых случаях, комбинированные, как это описано в Таблице 3, при этом легкая цепь полной длины или тяжелая цепь полной длины включает константный участок легкой цепи или константный участок тяжелой цепи соответственно.

[00326] Изобретение дополнительно предусматривает нуклеиновые кислоты, кодирующие варианты антитела и полипептиды, включающие антигенсвязывающие участки по изобретению, как это описано выше.

[00327] Способы получения и выделения полинуклеотида, кодирующего антитела по изобретению, хорошо известны специалисту в данной области. Полинуклеотид по изобретению может быть соединен с любой другой из целого ряда нуклеотидных последовательностей путем использования установленных способов рекомбинации ДНК (см. Sambrook et al., (2d Ed.; 1989) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY). Полезные нуклеотидные последовательности для соединения с полипептидами включают ряд векторов, например, плазмиды, космиды, производные фага лямбда, фagemиды и т.п., и хорошо известны в науке. В соответствии с этим, изобретение также описывает вектор, включая полинуклеотид по изобретению, и клетку-хозяин, содержащую полинуклеотид. В целом, вектор содержит точку начала репликации, функционирующую, по меньшей мере, в одном организме, подходящие сайты для рестрикционных эндонуклеаз и избираемый маркер для клетки-хозяина. Векторы по изобретению включают векторы экспрессии, векторы репликации, векторы для получения зондов, векторы секвенирования и ретровирусные векторы. Клетка-хозяин по изобретению может быть представлена прокариотической или эукариотической клеткой, а также одноклеточным организмом или частью многоклеточного организма. Специалисту в данной области известно большое количество подходящих векторов и промоторов, которые представлены на рынке и используются для получения векторов рекомбинации по данному изобретению.

[00328] Для включения и экспрессии кодирующей

последовательности может использоваться целый ряд систем векторов экспрессии/хозяина. Они включают, но не ограничиваются, микроорганизмы, такие как бактерии, трансформированные рекомбинантным бактериофагом, плазмидные, фагемидные или космидные векторы экспрессии ДНК; дрожжи, трансформированные векторами экспрессии дрожжей; клеточные системы млекопитающих, инфицированные вирусными векторами экспрессии (например, бакуловирусом); системы клеток растений, трансфицированные вирусными векторами экспрессии (например, вирусом мозаики цветной капусты, CaMV; вирусом табачной мозаики, TMV) или трансформированные бактериальными векторами экспрессии (например, Ti или плазмидой pBR322).; или даже системы клеток животных. Клетки млекопитающих, которые могут использоваться в ходе рекомбинантного получения белка, включают, но не ограничиваются, клетки VERO, клетки HeLa, клетки яичника китайского хомячка (CHO), клетки COS (такие как COS-7), WI38, ВНК, НерG2, 3Т3, RIN, MDCK, А549, РС12, К562 и клетки НЕК 293.

[00329] Полинуклеотидные варианты и фрагменты антитела могут быть легко получены специалистом в данной области для кодирования биологически активных фрагментов, вариантов или мутантов встречающейся в природе молекулы антитела, обладающей такой же самой или подобной биологической активностью в сравнении с встречающимся в природе антителом. Это может быть выполнено с использованием способов ПЦР, разрезания или расщепления ДНК, кодирующей участки тяжелой и легкой цепей антитела и т.п. Например, для идентификации важных аминокислотных остатков для отдельной активности антитела могут использоваться такие способы, как точечный мутагенез, ПЦР и другие хорошо известные в науке способы. Таким образом, специалист в данной области будет способен получить изменения в отдельных основаниях цепи ДНК, что приведет к изменению кодона и миссенс-мутации.

Фрагменты антител

[00330] Фрагменты антитела включают участок интактного антитела полной длины, преимущественно антигенсвязывающий или

вариабельный участок интактного антитела. Примеры фрагментов антитела включают Fab, Fab', F(ab')₂ и фрагменты Fv; диатела; линейные антитела; молекулы одноцепочечных антител (например, scFv); молекулы мультиспецифических антител, такие как биспецифических, триспецифических и т.д. антител (например, диатела, триатела, тетратела); минитело; рекомбинантное антитело-хелатор; тритела или битела; интратела; нанотела; небольшой модулярный иммунофармацевтический препарат (SMIP), белок слияния - иммуноглобулин с антигенсвязывающим доменом, антитело верблюдовых, антитело, содержащее V_{нн}; и другие полипептиды, образованные из фрагментов антитела. [См., например, Holliger & Hudson (Nat. Biotech. 23(9) 1126-36 (2005))].

[00331] Расщепление антител папаином приводит к образованию двух идентичных антигенсвязывающих фрагментов, обозначаемых «Fab» фрагментами, моновалентных фрагментов, состоящих из доменов V_L, V_H, C_L и C_H, каждый из которых имеет один антигенсвязывающий сайт, и остаточного фрагмента «Fc», название которого отражает его способность легко кристаллизоваться. Обработка пепсином позволяет получить фрагмент F(ab')₂, бивалентный фрагмент, включающий два фрагмента Fab, соединенных дисульфидным мостиком в шарнирном участке, и такой фрагмент имеет два «одноцепочечных фрагмента Fv» или фрагментов «scFv» антитела, включающих домены V_H и V_L антител, при этом такие домены присутствуют в одной полипептидной цепи. Преимущественно, полипептид Fv дополнительно включает полипептидный линкер между доменами V_H и V_L, что позволяет Fv образовывать необходимую структуру для связывания антигена, приводя к образованию одноцепочечного антитела (scFv), в котором участок V_L и V_H скомбинирован для образования моновалентной молекулы посредством синтетического линкера, что позволяет формировать одну цепь белка (Bird et al., *Science* 242:423-426, 1988, and Huston et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883, 1988). Более подробное описание sFv см. в Pluckthun, in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 1 13, Rosenberg and Moore eds., Springer-

Verlag, New York, pp. 269-315 (1994). Фрагмент Fd состоит из доменов V_H и C_H1 .

[00332] Дополнительные фрагменты антитела включают доменный фрагмент антитела (dAb) (Ward et al., *Nature* 341:544-546, 1989), который состоит из домена V_H . Диатела представляют собой бивалентные антитела, в которых домены V_H и V_L экспрессируются на одной полипептидной цепи, однако использование слишком короткого линкера позволяет соединять два домена на одной цепи, что усиливает соединение доменов в пару с комплементарными доменами другой цепи и образование двух антигенсвязывающих сайтов (см., например, EP 404,097; WO 93/11161; Holliger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448, 1993, и Poljak et al., *Structure* 2:1121-1123, 1994). Диатела могут быть биспецифическими или моноспецифическими.

[00333] Функциональные антитела с тяжелыми цепями и лишенные легких цепей встречаются в природе у акул-нянек (Greenberg et al., *Nature* 374:168-73, 1995), ковровых акул (Nuttall et al., *Mol Immunol.* 38:313-26, 2001) и семейства *Camelidae* (Hamers-Casterman et al., *Nature* 363: 446-8, 1993; Nguyen et al., *J. Mol. Biol.* 275: 413, 1998), таких как верблюды, одногорбые верблюды, альпаки и ламы. У таких животных антигенсвязывающий сайт уменьшен до одного домена, т.е. домена V_{HH} . Такие антитела образуют антигенсвязывающие участки с использованием только переменного домена тяжелой цепи, т.е. такие функциональные антитела являются гомодимерами тяжелых цепей, имея структуру только H_2L_2 (обозначается как «антитела с тяжелой цепью» или «HCAbs»). Как сообщается, V_{HH} верблюдовых рекомбинирует с константными участками IgG2 и IgG3, которые содержат шарнирный участок, домены CH2 и CH3 и не содержат домен CH1 (Hamers-Casterman et al., см. выше). Например, IgG1 ламы представляет собой стандартный изотип антитела (H_2L_2), в котором V_H рекомбинирует с константным участком, содержащим шарнирный участок, домены CH1, CH2 и CH3, в то время как IgG2 и IgG3 ламы представлены изотипами только с тяжелыми цепями, не содержащими домен CH1 и не содержащими легкие цепи. Было показано, что домены V_{HH} верблюдовых связываются с антигеном с

высокой аффинностью (Desmyter et al., *J. Biol. Chem.* 276:26285-90, 2001) и обладают высокой устойчивостью в растворе (Ewert et al., *Biochemistry* 41:3628-36, 2002). Классические фрагменты, содержащие только V_H , трудно получить в растворимой форме, однако можно достичь улучшения в растворимости и специфическом связывании путем изменения каркасных участков для придания им большей схожести с VH_H . (См., например, Reichman, et al., *J Immunol Methods* 1999, 231:25-38.) Способы получения антител, содержащих тяжелые цепи верблюдовых, описаны, например, в заявках на патент США No. 20050136049 и 20050037421.

[00334] Вариабельный домен тяжелой цепи антитела с молекулярной массой 15 кДа обозначают как нанотело (Cortez-Retamozo et al., *Cancer Research* 64:2853-57, 2004). Библиотека нанотел может быть получена у иммунизированного двугорбого верблюда, как это описано в Conrath et al., (*Antimicrob Agents Chemother* 45: 2807-12, 2001), или путем использования рекомбинантных способов, как это описано в Revets et al, *Expert Opin. Biol. Ther.* 5(1): 111-24 (2005).

[00335] Получение биспецифического Fab-scFv («битела») и триспецифического Fab-(scFv)(2) («тритела») описано в Schoonjans et al. (*J Immunol.* 165:7050-57, 2000) и Willems et al. (*J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 786:161-76, 2003). Для дител или трител молекулу scFv сливают с одной или обеими цепями VL-CL (L) и VH-CH₁ (Fd), например, для получения тритела два scFv сливают с C-концом Fab, в то время как в дителе один scFv слит с C-концом Fab.

[00336] «Минитело», состоящее из scFv, слитого с CH₃ посредством пептидного линкера (бесшарнирное) или посредством шарнира IgG, было описано в Olafsen et al., *Protein Eng Des Sel.* 2004 Apr;17(4):315-23.

[00337] Интратела представляют собой одноцепочечные антитела, которые демонстрируют внутриклеточную экспрессию и управляют внутриклеточной функцией белков (Biocca et al., *EMBO J.* 9:101-108, 1990; Colby et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101:17616-21, 2004). Интратела, включающие клеточные сигнальные последовательности, сохраняющие структуру антитела во

внутриклеточных участках, могут быть получены, как это описано в Mhashilkar et al (*EMBO J* 14:1542-51, 1995) and Wheeler et al. (*FASEB J.* 17:1733-5. 2003). Транстела представляют собой проникающие в клетки антитела, в которых домен белковой трансдукции (PTD) слит с одноцепочечным варибельным фрагментом (scFv) антител, как это описано в Heng et al., (*Med Hypotheses.* 64:1105-8, 2005).

[00338] Дополнительно предусматриваются антитела, являющиеся SMIP или белком слияния - иммуноглобулином с антигенсвязывающим доменом, специфическими относительно антигена. Такие антитела представляют собой одноцепочечные полипептиды, включающие антигенсвязывающие домены, слитые с доменами иммуноглобулинов, необходимых для выполнения эффекторных функций антитела. (См., например, WO 03/041600, публикацию патента США 20030133939 и публикацию патента США 20030118592.)

[00339] В молекулу может быть введен один или несколько CDR ковалентным или нековалентным образом для преобразования ее в иммуноадгезин. Иммуноадгезин может включать CDR как часть большей полипептидной цепи, может ковалентно присоединять CDR к другой полипептидной цепи или может включать CDR нековалентным образом. CDR позволяют иммуноадгезину специфически связываться с отдельным интересующим антигеном.

[00340] В еще одном варианте воплощения изобретения антитело или антигенсвязывающее соединение включает константный участок и один или несколько каркасных участков варибельного участка тяжелой и легкой цепи последовательности антитела человека. В родственном варианте воплощения изобретения антитело включает модифицированный или немодифицированный константный участок IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека.

[00341] С другой стороны, фрагменты антитела могут быть слиты с каркасным белком. Библиотеки каркасных белков включают, но не ограничиваются, аднектины, аффитела, антикалины, DARPины, рекомбинантные ингибиторы по типу Кунитца, тетранектины, А-доменные белки, липокалины, белки с повторами, такие как белки с анкириновым повтором, иммунные белки, $\alpha 2\mu$ пептид, дефензин А

насекомого, домены PDZ, харибдотоксины, PHD-пальцы, TEM-1 β -лактамазу, домены фибронектина типа III, CTLA-4, T-клеточные рецепторы, ноттинсы, неокарциноостатин, углевод-связывающий модуль 4-2, зеленый флуоресцирующий белок, тиоредоксин (Gebauer & Skerra, Curr. Opin. Chem. Biol. 13:245-55 (2009); Gill & Damle, Curr. Opin. Biotech 17: 653-58 (2006); Hosse et al, Protein Sci. 15:14-27 (2006); Skerra, Curr. Opin. Biotech 18: 295-3-4 (2007)).

[00342] Таким образом, с использованием известных в науке способов может использоваться целый ряд композиций, включающих один, два и/или три CDR переменного участка тяжелой цепи или переменного участка легкой цепи антитела.

Мультиспецифические антитела

[00343] В некоторых вариантах воплощения изобретения может оказаться желательным получение мультиспецифических (например, биспецифических) антител по изобретению, обладающих специфичностью связывания, по меньшей мере, с двумя различными антигенными детерминантами одной и той же или разных молекул. Типичные биспецифические антитела могут связываться с двумя различными антигенными детерминантами антигена. С другой стороны, антигенспецифический участок антитела может быть скомбинирован с областью связывания с молекулой клеточной мембраны, такой как молекула рецептора T-клетки (например, CD2 или CD3), или рецепторами Fc к IgG (Fc γ R), такими как Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32) и Fc γ RIII (CD16), т.о. сосредотачиваются и локализуются защитные клеточные механизмы против требуемого антигена. Биспецифические антитела также могут использоваться для локализации цитотоксических агентов в клетке, экспрессирующей или содержащей требуемый антиген. Такие антитела обладают антигенсвязующим участком и доменом, который связывается с цитотоксическим агентом (например, сапорином, анти-интерфероном-60, алкалоидом барвинка, цепью A рицина, метотрексатом или радиоактивным изотопом гаптеном). Биспецифические антитела могут быть получены в виде антител с полной длиной или фрагментов антител (например, F(ab')₂ биспецифические антитела).

[00344] Согласно другому подходу, для получения биспецифических антител может быть сконструирован участок взаимодействия между парой молекул антител для получения максимально большего числа гетеродимеров, восстановленных из рекомбинантной клеточной культуры. Преимущественный участок взаимодействия состоит, по меньшей мере, из домена C_{H3} константного участка антитела. В таком способе одна или несколько небольших аминокислотных цепей из участка взаимодействия молекулы первого антитела замещаются большими боковыми цепями (например, тирозином или триптофаном). В участке взаимодействия молекулы другого антитела создаются компенсирующие «пустоты» одинакового или разного размеров относительно большой боковой цепи(-ей) путем замены больших боковых аминокислотных цепей меньшими цепями (например, аланином или треонином). Это обеспечивает механизм повышения выхода гетеродимера относительно других нежелательных конечных продуктов, таких как гомодимеры. (См. WO 96/27011, опубликованный 6 сентября 1996 г.)

[00345] Биспецифические антитела состоят из «гетероконъюгированных» антител или антител, присоединенных перекрестными связями. Например, одно антитело в гетероконъюгате может быть соединено с авидином, другое - с биотином. Гетероконъюгатные антитела могут быть получены с использованием любого подходящего способа образования перекрестных связей. Науке известны подходящие агенты для образования перекрестных связей, и такие агенты описаны также в патенте США No. 4676980 вместе с целым рядом способов образования перекрестных связей.

[00346] Способы получения биспецифических антител из фрагментов антител также были описаны в литературе. Например, биспецифические антитела могут быть получены с образованием химической связи. Brennan et al., (*Science* 229:81-83, 1985) описывают процедуру, в которой интактные антитела подлежат протеолитическому расщеплению для получения фрагментов $F(ab')_2$. Такие фрагменты восстанавливают в присутствии дитиолового комплексообразователя (т.е. натрия арсенита) для стабилизации

вицинальных дитиолов и предотвращения образования межмолекулярных дисульфидных связей. Полученные фрагменты Fab' затем преобразовывают в производные тионитробензоата (TNB). Затем одно из производных соединений Fab'-TNB переводят в Fab'-тиол путем восстановления с использованием меркаптоэтиламина и затем смешивают с эквимолярным количеством другого производного Fab'-TNB с образованием биспецифического антитела. Полученные биспецифические антитела могут использоваться в качестве агентов для избирательной иммобилизации ферментов. В еще одном дополнительном варианте воплощения изобретения фрагменты Fab'-SH восстанавливают непосредственным образом из *E. coli* и могут быть химически соединены *in vitro* с образованием биспецифических антител. (Shalaby et al., *J. Exp. Med.* 175:217-225 (1992))

[00347] Shalaby et al., *J. Exp. Med.* 175: 217-225 (1992) описали получение полностью гуманизованного биспецифического антитела F(ab')₂. Каждый фрагмент Fab' был секретирован отдельным образом из *E. coli* и подвергнут контролируемому химическому взаимодействию в условиях *in vitro* с образованием биспецифического антитела. Образованное таким образом биспецифическое антитело было способно связываться с клетками, избыточно экспрессирующими рецептор HER2, и здоровыми Т-клетками человека, а также служило в качестве триггера литической активности человеческих цитотоксических лимфоцитов относительно антигенов клеток опухолей молочной железы.

[00348] Также были описаны различные способы получения и изоляции фрагментов биспецифических антител непосредственно из культуры рекомбинантных клеток. Например, биспецифические антитела были получены с использованием лейциновых молний. (Kostelny et al., *J. Immunol.* 148:1547-1553, 1992). Пептиды лейциновой молнии из белков Fos и Jun были соединены с участками Fab' двух различных антител путем слияния генов. Гомодимеры антител были восстановлены в области каркасного участка с образованием мономеров и затем повторно окислены с образованием гетеродимеров антител. Такой способ также может использоваться для получения гомодимеров антител. Способ

«диатела», описанный Holliger et al. (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-48, 1993), предоставил альтернативный механизм получения фрагментов биспецифических антител.

[00349] Фрагменты включают переменный участок тяжелой цепи (V_H), присоединенный к переменному участку легкой цепи (V_L) с помощью линкера, который является достаточно коротким, чтобы обеспечить спаривание между двумя доменами одной и той же цепи. В соответствии с этим, домены V_H и V_L одного фрагмента соединяются с комплементарными доменами V_H и V_L другого фрагмента, образуя тем самым два антигенсвязывающих участка. Также сообщалась и другая стратегия получения фрагментов биспецифических антител путем использования одноцепочечных димеров Fv (scFv). (См. Gruber et al., *J. Immunol.* 152: 5368 (1994).)

[00350] С другой стороны, биспецифическое антитело может быть представлено «линейным антителом», полученным, как это описано в Zapata et al. *Protein Eng.* 8:1057-62 (1995). Линейные антитела включают пару тандемных сегментов Fd (V_H - C_H1 - V_H - C_H1), которые образуют пару антигенсвязывающих участков. Линейные антитела могут быть биспецифическими или моноспецифическими.

[00351] В дополнительном варианте воплощения изобретения биспецифическое антитело может быть хелатным рекомбинантным антителом (CRAb). Хелатное рекомбинантное антитело распознает прилегающие и не перекрывающиеся антигенные детерминанты антигена, и достаточно гибко для связывания с обеими антигенными детерминантами одновременно (Neri et al., *J Mol Biol.* 246:367-73, 1995).

[00352] Изобретение описывает также антитела с более чем двумя валентностями. Например, могут быть получены триспецифические антитела. (Tutt et al., *J. Immunol.* 147:60, 1991).

Химерные и гуманизированные антитела

[00353] Принимая во внимание, что химерные или гуманизированные антитела менее иммуногенны у человека, чем исходные мышиные моноклональные антитела, они могут использоваться для лечения людей с намного меньшим риском

развития анафилаксии.

[00354] Химерные моноклональные антитела, в которых переменные домены Ig мышного моноклонального антитела слиты с константными доменами Ig человека, могут быть получены с использованием стандартных и известных в науке процедур (см. Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81, 6841-6855 (1984); и Boulianne et al., *Nature* 312, 643-646, (1984)). Несмотря на то, что было доказано, что некоторые химерные моноклональные антитела менее иммуногенны у человека, переменные домены Ig мыши все еще могут привести к значительному ответу на антитело мыши у человека.

[00355] Гуманизированные антитела могут быть получены путем целого ряда способов, включая, например, следующие: (1) прививание гиперпеременных участков (CDR), не принадлежащих человеку, на каркасный и константный участок человека (в науке процесс обозначается как гуманизация посредством «CDR-прививания»); (2) трансплантация полных переменных доменов, не принадлежащих человеку, и «накрывание» их человекоподобной поверхностью путем замещения поверхностных остатков (в науке процесс обозначают как «обшивка»); или, например, (3) замещение аминокислот человека в положениях, которые, как это определено, маловероятно влияют на связывание антигена или скручивание белка, но, вероятно, снижают иммуногенность в среде человека (в науке процесс обозначают как HUMAN ENGINEERING™). В данном изобретении гуманизированные антитела будут включать «гуманизированные», «обшитые» и «HUMAN ENGINEERED™» антитела. Такие способы описаны, например, в Jones et al., *Nature* 321:522-525 (1986); Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, 81:6851-6855 (1984); Morrison and Oi, *Adv. Immunol.*, 44:65-92 (1988); Verhoeyer et al., *Science* 239:1534-1536 (1988); Padlan, *Molec. Immunol.* 28:489-498 (1991); Padlan, *Molec. Immunol.* 31:169-217 (1994); Kettleborough et al., *Protein Eng.* 4:773-783 (1991); Studnicka et al. патенте США Patent No. 5766886; Studnicka et al., (*Protein Eng* 7: 805-814, 1994) (все включено в данный документ посредством ссылки).

Антитела человека, полученные из трансгенных животных

[00356] Антитела человека к антигену также могут быть получены с использованием трансгенных животных, у которых отсутствует эндогенная выработка иммуноглобулинов и которые созданы рекомбинантным образом для содержания локусов иммуноглобулинов человека. Например, WO 98/24893 описывает трансгенных животных, имеющих локус Ig человека, при этом животные не вырабатывают функциональные эндогенные иммуноглобулины по причине инактивации локусов эндогенной тяжелой и легкой цепей. WO 91/00906 также описывает трансгенных млекопитающих-хозяев, не являющихся приматами, способных генерировать иммунный ответ на иммуноген, при этом антитела имеют константные и/или переменные участки приматов, и при этом эндогенный иммуноглобулин, кодирующий локусы, замещается или инактивируется. WO 96/30498 и патент США No. 6091001 описывает использование системы Cre/Lox для модификации локуса иммуноглобулина у млекопитающего, например, замещение всего или части константного или переменного участка для образования модифицированной молекулы антитела. WO 94/02602 описывает млекопитающих-хозяев, не являющихся человеком, с инактивированными локусами эндогенного Ig и функциональными локусами Ig человека. Патент США No. 5939598 описывает способы получения трансгенных мышей, у которых отмечается отсутствие эндогенных тяжелых цепей, и такие мыши экспрессируют локус экзогенного иммуноглобулина, включающий один или несколько ксеногенных константных участков. (См. также патенты США No. 6114598; 6657103 и 6833268.)

[00357] С использованием описанного выше трансгенного животного, иммунный ответ может быть сгенерирован на отдельный антиген, а вырабатывающие антитело клетки могут быть удалены из животного и использованы для получения гибридов, секретирующих человеческие моноклональные антитела. Протоколы иммунизации, адъюванты и другие известные в науке соединения используют в иммунизации, например, трансгенной мыши, как это описано в WO 96/33735. Данная публикация описывает моноклональные антитела к целому ряду антигенов, включая ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, CD4 человека, L-селектин, gp39 и столбнячный токсин. Моноклональные

антитела могут быть протестированы на предмет своей способности ингибировать или нейтрализовать биологическую активность или физиологический эффект соответствующего белка. WO 96/33735 описывает моноклональные антитела к ИЛ-8, полученные из иммунных клеток трансгенных мышей, иммунизированных ИЛ-8, и такие антитела блокируют функции нейтрофилов, индуцируемые ИЛ-8. Человеческие моноклональные антитела со специфичностью к антигену, используемые для иммунизации трансгенных животных, также описаны в WO 96/34096, заявке на патент США no. 20030194404 и заявке на патент США no. 20030031667.

[00358] Дополнительные трансгенные животные, которые могут использоваться для получения моноклональных антител, включают Medarex HuMAb-MOUSE®, описанный в патенте США No. 5770429 и Fishwild et al. (*Nat. Biotechnol.* 14:845-851 (1996)), которые содержат последовательность генов из не подвергнутых перегруппировке генов антитела человека, кодирующих тяжелые и легкие цепи антител человека. Иммунизация HuMAb-MOUSE® позволяет получить полностью человеческие моноклональные антитела к антигену.

[00359] Кроме того, Ishida et al. (*Cloning Stem Cells.* 4:91-102 (2002)) описывают мышь TransChromo Mouse (TCMOUSE™), которая содержит мегабазные сегменты ДНК человека и включает полный локус иммуноглобулина человека (hIg). TCMOUSE™ имеет полный разнородный репертуар hIg, включая все подклассы IgG (IgG1-G4). Иммунизация TCMOUSE™ с различными антигенами человека приводит к появлению ответа на антитела, включая антитела человека.

[00360] См. также Jakobovits et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:2551 (1993); Jakobovits et al., *Nature*, 362:255-258 (1993); Bruggemann et al., *Year in Immunol.*, 7:33 (1993); и патент США No. 5591669, патент США No. 5589369, патент США No. 5545807; и публикацию патента США No. 20020199213. Публикация патента США No. 20030092125 описывает способы вызова иммунного ответа у животного относительно требуемой антигенной детерминанты. Человеческие антитела также могут быть получены с помощью активированных *in vitro* В-клеток (см. патенты США No

5567610 и 5229275).

Антитела человека, полученные способом дисплея

[00361] Разработка способов для получения репертуаров генов рекомбинантных антител человека и отображение фрагментов кодируемого антитела на поверхности нитевидного бактериофага стали доказанным способом получения антител человека. Антитела, полученные фаговым способом, получают в виде антигенсвязывающих фрагментов - обычно Fv или Fab фрагментов - у бактерий с отсутствием эффекторных функций. Эффекторные функции могут быть введены с использованием одной из двух стратегий. Фрагменты могут быть введены в полные антитела для экспрессии в клетках млекопитающих или во фрагменты биспецифического антитела, у которого второй связывающий сайт способен запускать эффекторную функцию.

[00362] Изобретение предусматривает способ получения антигенспецифического антитела или его антигенсвязывающего участка, включающий этапы синтеза библиотеки антител человека на фаге, скрининг библиотеки с антигеном или его участком, выделение фага, связывающего антиген, и получение антитела из фага. Например, один способ для получения библиотеки антител для использования в способе фаговых дисплеев включает этапы иммунизации животного, не являющегося человеком, содержащим локус иммуноглобулина человека с антигеном или его антигенным участком, для создания иммунного ответа, выделения клеток, вырабатывающих антитела, из иммунизированного животного; выделение РНК из выделенных клеток, обратная транскрипция РНК для получения кДНК, амплификация кДНК с использованием праймера и вставка кДНК в вектор фагового дисплея, т.о., антитела экспрессируются на фаге. Рекомбинантные антигенспецифические антитела по изобретению могут быть получены таким способом. В другом примере вырабатывающие антитела клетки могут быть выделены из неиммунизированных животных, РНК выделена из выделенных клеток и обратно транскрибирована для получения кДНК, которую амплифицируют с использованием праймера и вставляют в вектор фагового дисплея, т.о., антитела экспрессируются на фаге. Процессы фагового дисплея приводят к

имитации иммунной селекции посредством отображения репертуара антител на поверхности нитчатого бактериофага и позволяют производить последующую селекцию фага по его связыванию с выбранным антигеном. Один такой способ описан в WO 99/10494, который описывает выделение высокоаффинных и функциональных агонистических антител для рецепторов MРL и msk с использованием такого способа. Антитела по изобретению могут быть выделены путем скрининга рекомбинантной комбинаторной библиотеки антител, преимущественно, библиотеки фагового дисплея scFv, полученной с использованием кДНК V_L и V_H человека, полученной из мРНК лимфоцитов человека. Способы получения и скрининга таких библиотек известны в науке. (См., например, патент США No. 5969108.) Также на рынке представлены наборы для получения библиотек фаговых дисплеев (например, Pharmacia Recombinant Phage Antibody System, номер по каталогу 27-9400-01; и Stratagene SurfZAP.™ набор фаговых дисплеев, номер по каталогу 240612). Существуют также другие способы и реагенты, которые могут использоваться для получения и скрининга библиотек антител (см., например, Ladner et al. патент США No. 5223409; Kang et al. публикация PCT No. WO 92/18619; Dower et al. публикация PCT No. WO 91/17271; Winter et al. публикация PCT No. WO 92/20791; Markland et al. публикация PCT No. WO 92/15679; Breitling et al. публикация PCT No. WO 93/01288; McCafferty et al. публикация PCT No. WO 92/01047; Garrard et al. публикация PCT No. WO 92/09690; Fuchs et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay et al. (1992) *Hum. Antibod. Hybridomas* 3:81-85; Huse et al. (1989) *Science* 246:1275-1281; McCafferty et al., *Nature* (1990) 348:552-554; Griffiths et al. (1993) *EMBO J* 12:725-734; Hawkins et al. (1992) *J. Mol. Biol.* 226:889-896; Clackson et al. (1991) *Nature* 352:624-628; Gram et al. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:3576-3580; Garrard et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137; и Barbas et al. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:7978-7982.)

[00363] В одном варианте воплощения изобретения для выделения человеческих антител, специфических к антигену, с

необходимыми характеристиками связывания, библиотека V_H и V_L человека подвергается скринингу для выбора фрагментов антитела, обладающих требуемой специфичностью. Библиотеки антител, используемые в таком способе, представлены преимущественно библиотеками scFv, полученными и подвергнутыми скринингу, как это описано в тексте данной заявки и в науке (McCafferty et al., публикация PCT No. WO 92/01047, McCafferty et al., (*Nature* 348:552-554 (1990); и Griffiths et al., (*EMBO J* 12:725-734 (1993)). Библиотеки антител scFv подвергаются скринингу, преимущественно, с использованием антигена.

[00364] С другой стороны, фрагмент Fd (V_H - C_H1) и легкую цепь (V_L - C_L) антител клонируют отдельным образом путем ПЦР и рекомбинируют случайным образом в комбинаторной библиотеке фаговых дисплеев, и могут быть впоследствии отобраны для связывания с отдельным антигеном. Фрагменты Fab экспрессируются на поверхности фага, т.е. физически присоединены к кодирующим их генам. Таким образом, селекция Fab путем связывания антигена позволяет сопутственно выбрать кодирующие Fab последовательности, которые могут быть в последующем амплифицированы. В ходе нескольких этапов связывания антигена и повторной амплификации - процедуры, названной пэннингом, - получают определенное количество Fab, специфичного относительно антигена, который, в конце концов, выделяют.

[00365] В 1994 году был описан способ гуманизации антител, названный «направленная селекция». Направленная селекция использует мощь способа фаговых дисплеев для гуманизации мышиного моноклонального антитела (см. Jespers, L. S., et al., *Bio/Technology* 12, 899-903 (1994)). Для этого фрагмент Fd мышиного моноклонального антитела может отображаться в комбинации с библиотекой легких цепей человека, и полученную библиотеку гибридного Fab можно затем использовать в селекции с антигеном. Таким образом, мышиный фрагмент Fd обеспечивает шаблон для направления селекции. Впоследствии отобранные легкие цепи человека комбинируют с библиотекой фрагментов Fd человека. Селекция полученной библиотеки позволяет получить полностью человеческий Fab.

[00366] Был описан целый ряд процедур для получения антител человека из библиотек фаговых дисплеев (см., например, Hoogenboom et al., *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 222:581-597 (1991); патенты США No. 5565332 и 5573905; Clackson, T., and Wells, J. A., *TIBTECH* 12, 173-184 (1994)). В частности, селекция *in vitro* и эволюция антител, полученных из библиотек фаговых дисплеев, стала мощным инструментом (см. Burton, D. R., and Barbas III, C. F., *Adv. Immunol.* 57, 191-280 (1994); Winter, G., et al., *Annu. Rev. Immunol.* 12, 433-455 (1994); публикация патента США no. 20020004215 и WO 92/01047; публикация патента США no. 20030190317; и патенты США No. 6054287 и 5877293.)

[00367] Watkins, "Screening of Phage-Expressed Antibody Libraries by Capture Lift," *Methods in Molecular Biology, Antibody Phage Display: Methods and Protocols* 178:187-193 (2002), и публикация патента США no. 20030044772 от 6 марта 2003 года описывают способы скрининга экспрессируемых фагом библиотек антител или других связывающихся молекул путем захвата, и такой способ включает иммобилизацию кандидатных связывающих молекул на твердом субстрате.

[00368] Фрагменты Fv отображаются на поверхности фага путем ассоциации одной цепи, экспрессируемой в качестве белка слияния фага (например, с M13 геном III), с комплементарной цепью, экспрессируемой в качестве растворимого фрагмента. Предусматривается, что фаг может быть представлен нитчатым фагом, таким как один из следующих фагов класса I: fd, M13, f1, If1, lke, ZJ/Z, Ff; и один из следующих фагов класса II: Xf, Pf1 и Pf3. Фаг может быть представлен M13 или fd, или его производным.

[00369] Как только будут отобраны первичные сегменты V_L и V_H человека, для отбора преимущественных парных комбинаций V_L/V_H могут проводиться эксперименты «смешивания и соответствия», в ходе которых различные пары первично отобранных сегментов V_L и V_H подвергаются скринингу на предмет связывания антигена. Кроме того, для дополнительного улучшения качества антитела, сегменты V_L и V_H преимущественных пар V_L/V_H могут быть подвергнуты

мутациям случайным образом, преимущественно, в пределах любого участка CDR1, CDR2 или CDR3 V_H и/или V_L , в ходе процесса, аналогичного процессу соматической мутации, ответственным за созревание аффинности антител во время естественного иммунного ответа. Такое созревание аффинности *in vitro* может сопровождаться амплификацией участков V_L и V_H с использованием праймеров ПЦР, комплементарных V_H CDR1, CDR2 и CDR3 или V_L CDR1, CDR2 и CDR3 соответственно, при этом в такие праймеры была «добавлена» случайная смесь четырех нуклеотидных оснований в определенных положениях, таким образом, полученные продукты ПЦР кодируют сегменты V_L и V_H , в участки V_H и/или V_L CDR3 которых были введены случайные мутации. Такие подвергнутые случайной мутации сегменты V_L и V_H могут иметь ограниченное связывание с антигеном.

[00370] После скрининга и выделения антигенспецифического антитела из библиотеки рекомбинантных иммуноглобулиновых дисплеев, нуклеиновая кислота, кодирующая выбранное антитело, может быть восстановлена из дисплея (например, из генома фага) и субклонирована в другие векторы экспрессии с использованием стандартных способов рекомбинации ДНК. При необходимости нуклеиновая кислота может быть подвергнута дополнительным манипуляциям для создания других форм антитела по изобретению, как это описано ниже. Для экспрессии рекомбинантного антитела человека, выделенного путем скрининга комбинаторной библиотеки, ДНК, кодирующую антитела, клонируют в рекомбинантный вектор экспрессии и вводят в клетку-хозяин млекопитающего, как это описано в тексте данной заявки.

[00371] Предполагается, что способ фаговых дисплеев может проводиться на мутантном штамме бактерии или клетки-хозяина. Мутантный штамм представляет собой клетку-хозяина, имеющую генетический дефект, который приводит к репликации ДНК в такой клетке с мутацией относительно исходной ДНК. Примером мутантных штаммов может служить NR9046mutD5 и NR9046 mut T1.

[00372] Также предусматривается, что способ фаговых дисплеев может проводиться с использованием фага-хелпера. Он является фагом, который используют для инфицирования клеток,

содержащих дефективный фаговый геном, и в его функции входит дополнение дефекта. Дефективный фаговый геном может быть представлен фagemидом или фагом с удаленными последовательностями генов, кодирующих определенные функции. Примерами фагов-хелперов являются следующие: M13K07, M13K07 ген III no. 3, гиперфаг; а также фаг, отображающий или кодирующий связующуюся молекулу, слитую с капсидным белком.

[00373] Антитела также могут быть получены с использованием способов скрининга фаговых дисплеев и иерархического двойного комбинаторного способа, как это описано в WO 92/01047, в ходе которого для инфицирования всей библиотеки клонов, кодирующих другую цепь (L или H), используется отдельная колония, содержащая цепь H или L, и полученный двухцепочечный специфический связующийся член подвергают селекции в соответствии со способами фаговых дисплеев, например, описанных в тексте данной заявки. Такой способ также описан в Marks *et al*, (*Bio/Technology*, 10:779-783 (1992)).

[00374] Способы отображения полипептидов на поверхности вирусов, дрожжей, клеток микроорганизмов и млекопитающих также использовали для идентификации антигенспецифических антител. (См., например, патенты США No. 5348867; 5723287; 6699658; Wittrup, *Curr Op. Biotech.* 12:395-99 (2001); Lee *et al*, *Trends in Biotech.* 21(1) 45-52 (2003); Surgeeva *et al*, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 58: 1622-54 (2006).) Библиотеки антител могут быть присоединены к белкам дрожжей, таким как агглютинин, эффективно маскируя отображение антител на клеточной поверхности В-клетками иммунной системы.

[00375] Кроме способов фаговых дисплеев, антитела могут быть выделены с использованием *in vitro* способов отображения, включая рибосомальный дисплей и дисплей мРНК (Amstutz *et al*, *Curr. Op. Biotech.* 12: 400-05 (2001)). Селекция полипептида с использованием рибосомального дисплея описана в Hanes *et al.*, (*Proc. Natl Acad Sci USA*, 94:4937-4942 (1997)) и патентах США No. 5643768 и 5658754, выданных Kawasaki. Рибосомальный дисплей также может использоваться для быстрого и широкомасштабного

анализа мутаций антител. Способ селективного мутагенеза также предоставляет способ получения антител с улучшенной активностью, которые могут быть отобраны с использованием способов рибосомального дисплея.

Изменение гликозилирования

[00376] Также могут быть получены варианты антител с модифицированной схемой гликозилирования относительно исходного антитела, например, путем удаления одной или нескольких молекул углеводов из антитела и/или добавлением одного или нескольких участков гликозилирования, которые отсутствуют в антителе.

[00377] Гликозилирование антител обычно представлено N-гликозилированием или O-гликозилированием. N-гликозилирование относится к присоединению молекулы углевода к боковой цепи по остатку аспарагина. Трипептидные последовательности аспарагин-X-серин и аспарагин-X-треонин, где X представлен аминокислотой, за исключением пролина, являются последовательностями распознавания для ферментативного присоединения молекулы углевода к аспарагину боковой цепи. Присутствие одной из таких трех трипептидных последовательностей создает потенциальный участок гликозилирования. Таким образом, N-присоединенные участки гликозилирования могут быть добавлены к антителу путем изменения аминокислотной последовательности, таким образом, антитело будет содержать одну или несколько таких трипептидных последовательностей. O-гликозилирование относится к присоединению одного из сахаров N-ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы к гидроксикарбоксилу, наиболее часто представленной серином или треонином, однако могут использоваться 5-гидроксипролин или 5-гидроксилизин. O-присоединенные участки гликозилирования могут быть добавлены к антителу путем вставки или замещения одного или нескольких остатков серина или треонина в последовательности исходного антитела.

[00378] Гликаны Fc влияют на связывание IgG с рецепторами Fc и C1q и, следовательно, играют важную роль в эффекторных функциях IgG. Могут быть получены варианты антител с модифицированными гликанами Fc и измененной эффекторной

функцией. Например, антитела с измененными терминальными сахарами, такими как сиаловые кислоты, коровая фукоза, разделенный пополам N-ацетилглюкозамин, а также остатки маннозы могут характеризоваться измененным связыванием с рецептором FcγRIIIa и измененной активностью АЗКЦ. В еще одном примере антитела с модифицированными терминальными остатками галактозы могут характеризоваться измененным связыванием с C1q и измененной КЗЦ активностью (Raju, *Curr. Opin. Immunol.* 20: 471-78 (2008)).

[00379] Также предусмотрены молекулы антител с отсутствующим или пониженным фукозилацией, которые обладают улучшенной активностью АЗКЦ. Для достижения этой цели в науке известен целый ряд способов. Например, эффекторная активность АЗКЦ опосредуется путем связывания молекулы антитела с рецептором FcγRIII, что, как это было доказано, зависит от структуры углевода с N-присоединенным гликозилацией в положении Asn-297 домена CH2. Декозилированные антитела связываются с этим рецептором с повышенной аффинностью и запускают FcγRIII-опосредованные эффекторные функции более эффективно, чем нативные фукозилированные антитела. Например, рекомбинантное получение афукозилированного антитела в клетках CHO, в которых был отключен ген фермента альфа-1,6-фукозилтрансферазы, привело к получению антитела со 100-кратным увеличением активности АЗКЦ (Yamane-Ohnuki et al., *Biotechnol Bioeng.* 87:614-22 (2004)). Подобные эффекты могут сопровождаться снижением активности данного или других ферментов в ходе пути фукозилации, например, посредством воздействия миРНК или антисмысловой РНК, получения рекомбинантных линий клеток с «выключенными» ферментами или культивацией с избирательными ингибиторами гликозилации (Rothman et al., *Mol Immunol.* 26:1113-23 (1989)). Некоторые штаммы клеток-хозяев, например, Lec13 или клетки гибридомы крысы YB2/0, естественным образом вырабатывают антитела с более низкими уровнями гликозилации. (Shields et al., *J Biol Chem.* 277:26733-40 (2002); Shinkawa et al., *J Biol Chem.* 278:3466-73 (2003)). Также было определено, что повышение

уровня разделенного пополам углевода, например, посредством полученных рекомбинантным образом антител в клетках с гиперэкспрессией фермента GnTIII, повышает активность АЗКЦ (Umana et al., *Nat Biotechnol.* 17:176-80 (1999)). Было предположено, что отсутствие только одного из двух остатков фукозы может быть достаточным для повышения активности АЗКЦ (Ferrara et al., *Biotechnol Bioeng.* 93:851-61 (2006)).

Варианты с измененной эффекторной функцией

[00380] Предусмотрены и другие модификации антитела. В одном аспекте изобретения может оказаться желательным модифицировать антитело по изобретению относительно эффекторной функции, например, для повышения эффективности антитела в лечении рака (Natsume et al, *Drug Design Dev't & Ther.* 3: 7-16 (2009)). Типичные эффекторные функции включают связывание C1q, связывание рецептора Fc, АЗКЦ, фагоцитоз, снижение экспрессии рецепторов клеточной поверхности (например, рецептора В-клеток, BCR) и т.д. Один способ модификации эффекторной функции предусматривает, что в участок Fc могут быть введены остатки цистеина, что приводит к образованию дисульфидных мостиков между цепями в данном участке. Полученное таким образом гомодимерное антитело может обладать повышенной способностью к интернализации и/или повышенной способностью комплемент-опосредованной гибели клеток и/или антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ). [См. Caron et al., (*J. Exp Med.* 176: 1191-1195 (1992)) и Shopes, B. (*J. Immunol.* 148: 2918-2922 (1992)).] Гомодимерные антитела с повышенной противоопухолевой активностью также могут быть получены с использованием гетеробифункциональных кросс-линкеров, как это описано Wolff et al., (*Cancer Research* 53: 2560-2565 (1993)). С другой стороны, антитело может быть получено в результате рекомбинации с наличием двойных участков Fc, что объясняет повышенный лизис комплемента и свойства АЗКЦ. [См. Stevenson et al., (*Anti-Cancer Drug Design* 3: 219-230 (1989)).] Кроме того, было показано, что последовательности в пределах CDR могут привести к связыванию антитела с МНС класса II и запустить нежелательный ответ Т-хелперов. Замена консервативных аминокислот может

позволить антителу сохранить активность связывания, но при потере его способности инициировать нежелательный ответ со стороны Т-клеток. Также см. Stepkowski et al., (*Proc Natl Acad Sci U S A.* 85:4852-56 (1998)), где описаны химерные антитела, при этом переменный участок мыши был соединен с константными участками гамма 1, гамма 2, гамма 3 и гамма 4 человека.

[00381] В определенных вариантах воплощения изобретения может быть необходимым использование фрагмента антитела, а не интактного антитела, для повышения, например, проникновения в опухоль. В таком случае может оказаться необходимым модифицировать фрагмент антитела для повышения его периода полужизни в сыворотке, например, путем добавления молекул, таких как ПЭГ или других водорастворимых полимеров, включая полимеры из полисахаридов, к фрагментам антитела для повышения периода полужизни. Это может быть достигнуто, например, путем введения спасительной и связывающей рецептор антигенной детерминанты во фрагмент антитела (например, путем мутации соответствующего участка во фрагменте антитела или путем введения антигенной детерминанты в пептидный тэг, который затем сливается с фрагментом антитела на любом его конце или в середине, например, в ходе синтеза ДНК или пептидов) (см., например, WO 96/32478).

[00382] Спасительная и связывающая рецептор антигенная детерминанта составляет участок, в котором один или несколько остатков аминокислот из одной или двух петель домена Fc перенесены в аналогичное положение фрагмента антитела. Даже, более преимущественно, переносят три или более остатков из одной или двух петель домена Fc. Еще более преимущественно, антигенную детерминанту отбирают из домена CH2 участка Fc (например, IgG) и переносят в CH1, CH3 или участок VH, или более чем один такой участок антитела. С другой стороны, антигенную детерминанту отбирают из домена CH2 участка Fc и переносят к участку CL или участку VL, или обоим участкам фрагмента антитела. (См. также международные заявки на патенты WO 97/34631 и WO 96/32478, которые описывают варианты Fc и их взаимодействие со спасительным рецептором.)

[00383] Таким образом, антитела по изобретению могут включать участок Fc человека, консенсусный участок Fc человека, или их варианты, которые сохраняют способность взаимодействовать со спасительным рецептором Fc, включая варианты, в которых остатки цистеина, задействованные в дисульфидных связях, модифицированы или удалены, и/или в которых на N-конце добавлен метионин и/или удалена одна или несколько N-концевых аминокислот из 20 аминокислот, и/или участки, которые взаимодействуют с комплементом, такие как сайт связывания C1q, удалены, и/или удален сайт АЗКЦ [см., например, Sarmay et al., *Molec. Immunol.* 29:633-9 (1992)].

[00384] Проведенные ранее исследования раскрыли сайт связывания на IgG человека и мыши с FcR, преимущественно, в нижнем шарнирном участке, состоящем из остатков 233-239 IgG. Другие исследования предположили дополнительные широкие сегменты, например, Gly316-Lys338 для Fc рецептора I человека, Lys274-Arg301 и Tyr407-Arg416 для Fc рецептора III человека, или выявили несколько специфических остатков вне нижнего шарнирного участка, например, Asn297 и Glu318 для мышинового IgG2b, взаимодействующего с рецептором Fc II мыши. Отчет о кристаллической структуре 3.2-Å фрагмента IgG1 Fc человека с рецептором Fc IIIA человека позволил раскрыть остатки IgG1 Leu234-Ser239, Asp265-Glu269, Asn297-Thr299 и Ala327-Ile332, которые задействованы в связывании с рецептором Fc IIIA. Основываясь на кристаллической структуре, также было предположено, что, кроме остатков нижнего шарнирного участка (Leu234-Gly237), остатки в петлях FG домена IgG CH2 FG (остатки 326-330) и BC (остатки 265-271) могут играть роль в связывании с рецептором Fc IIA. [См. Shields et al., (*J. Biol. Chem.*, 276:6591-604 (2001)) (включено в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки).] Мутация остатков в сайтах связывания рецептора Fc может приводить к изменению эффекторной функции, например, измененной активности КЗЦ или АЗКЦ, или измененному периоду полужизни. Как это описано выше, потенциальные мутации включают вставку, делецию или замещение одного или нескольких остатков, включая замещение аланином,

замещение консервативных аминокислот, замещение неконсервативных аминокислот или замещение соответствующего аминокислотного остатка в одинаковом положении различного подкласса IgG (например, замещение остатка IgG1 соответствующим остатком IgG2 в одинаковом положении).

[00385] Shields et al. сообщили, что остатки IgG1, задействованные в связывании со всеми рецепторами Fc человека, расположены на домене CH2 в проксимальном положении относительно шарнирного участка и относятся к следующим двум категориям: 1) положения, которые могут взаимодействовать прямым образом со всеми FcR, включают Leu234-Pro238, Ala327 и Pro329 (и, возможно, Asp265); 2) положения, которые влияют на природу углевода, или положение включает Asp265 и Asn297. Дополнительные остатки IgG1, которые влияют на связывание с рецептором Fc II, представлены следующими: (максимальный эффект) Arg255, Thr256, Glu258, Ser267, Asp270, Glu272, Asp280, Arg292, Ser298 и (меньший эффект) His268, Asn276, His285, Asn286, Lys290, Gln295, Arg301, Thr307, Leu309, Asn315, Lys322, Lys326, Pro331, Ser337, Ala339, Ala378 и Lys414. A327Q, A327S, P329A, D265A и D270A снижали связывание. Кроме остатков, указанных выше для всех FcR, дополнительные остатки IgG1, которые снижают связывание с рецептором Fc IIIA на 40% или более, представлены следующими: Ser239, Ser267 (только Gly), His268, Glu293, Gln295, Tyr296, Arg301, Val303, Lys338 и Asp376. Варианты, которые повышали связывание с FcRIIIA, включают T256A, K290A, S298A, E333A, K334A и A339T. Lys414 приводил к 40%-ному снижению в связывании с FcRIIA и FcRIIB, Arg416 приводил к 30%-ному снижению в связывании с FcRIIA и FcRIIIA, Gln419 приводил к 30%-ному снижению в связывании с FcRIIA и к 40%-ному снижению в связывании с FcRIIB, и Lys360 приводил к 23%-ному улучшению в связывании с FcRIIIA. (См. также Presta et al., (*Biochem. Soc. Trans.* 30:487-490, 2001) (включено в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки)), в которой описано несколько положений в участке Fc IgG1, которые улучшали связывание только со специфическими гамма-рецепторами Fc (R) или одновременно повышали связывание с

одним типом Fc гамма R и снижали связывание с рецептором другого типа. Выбранные варианты IgG1 с повышенным связыванием с Fc гамма RIIIa затем были тестированы в ходе анализа антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) *in vitro*, и было показано улучшение АЗКЦ при использовании мононуклеарных клеток периферической крови или клеток-естественных киллеров.

[00386] Например, патент США No. 6194551, включенный сюда во всей своей полноте посредством ссылки, описывает варианты с измененной эффекторной функцией, содержащие мутации в участке IgG Fc человека в положении аминокислот 329, 331 или 322 (с использованием нумерации по Kabat), некоторые из которых характеризовались пониженным связыванием C1q или активностью КЗЦ. В качестве другого примера, патент США No. 6737056, включенный сюда во всей своей полноте посредством ссылки, описывает варианты с измененной эффекторной функцией или связыванием с Fc-гамма рецептором, содержащие мутанты в участке IgG человека в положениях аминокислот 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 или 439 (с использованием нумерации по Kabat), некоторые из которых обладали рецепторсвязывающими профилями, ассоциированными с пониженной активностью АЗКЦ или КЗЦ. Из них: мутация аминокислот в положениях 238, 265, 269, 270, 327 или 329 снижает связывание с FcRI; мутация аминокислот в положениях 238, 265, 269, 270, 292, 294, 295, 298, 303, 324, 327, 329, 333, 335, 338, 373, 376, 414, 416, 419, 435, 438 или 439 снижает связывание с FcRII; и мутация аминокислот в положениях 238, 239, 248, 249, 252, 254, 265, 268, 269, 270, 272, 278, 289, 293, 294, 295, 296, 301, 303, 322, 327, 329, 338, 340, 373, 376, 382, 388, 389, 416, 434, 435 или 437 снижает связывание с FcRIII.

[00387] Патент США No. 5624821, включенный сюда во всей своей полноте посредством ссылки, сообщает, что активность

связывания с Clq мышинового антитела может быть изменена путем мутации аминокислотных остатков 318, 320 или 322 тяжелой цепи, а также то, что замена остатка 297 (Asn) приводит к исчезновению литической активности.

[00388] Публикация патента США No. 20040132101, включенная сюда во всей своей полноте посредством ссылки, описывает варианты с мутациями аминокислот в положениях 240, 244, 245, 247, 262, 263, 266, 299, 313, 325, 328 или 332 (с использованием нумерации по Kabat) или в положениях 234, 235, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 247, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 269, 296, 297, 298, 299, 313, 325, 327, 328, 329, 330 или 332 (с использованием нумерации по Kabat), из которых мутации в положениях 234, 235, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 247, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 269, 296, 297, 298, 299, 313, 325, 327, 328, 329, 330 или 332 могут снизить активность АЗКЦ или понизить связывание с рецептором Fc-гамма.

[00389] Chappel et al. (*Proc Natl Acad Sci U S A.* 88:9036-40 (1991)) (включено сюда во всей своей полноте посредством ссылки) сообщают, что цитофильная активность IgG1 является присущим домену CH2 тяжелой цепи свойством. Одиночные точечные мутации в любом из аминокислотных остатков 234-237 IgG1 существенно снижали или упраздняли активность. Замещение во всех остатках 234-237 (LLGG) IgG1 в IgG2 и IgG4 были необходимы для восстановления полной активности связывания. Как отмечалось, антитело IgG2, включающее полную последовательность ELLGGP (остатки 233-238), было более активным, чем IgG1 дикого типа.

[00390] Isaacs et al. (*J Immunol.* 161:3862-9 (1998)) (включено сюда во всей своей полноте посредством ссылки) сообщают, что мутации в мотиве, критическом для связывания Fc гаммаR (глутамат 233 в пролин, лейцин/фенилаланин 234 в валин, и лейцин 235 в аланин) полностью предотвращают снижение количества клеток-мишеней. Мутация глутамата 318 в аланин элиминировала эффекторную функцию IgG2b и также приводила к снижению активности IgG4 человека.

[00391] Armour et al. (*Mol Immunol.* 40:585-93 (2003))

(включено сюда во всей своей полноте посредством ссылки) идентифицировали варианты IgG1, которые реагируют с активирующим рецептором, FcгаммаRIIa, по меньшей мере, в 10 раз менее эффективно, чем для IgG1 дикого типа, однако связывание с ингибирующим рецептором, FcгаммаRIIb, снижено только в четыре раза. Мутации были внесены в участок аминокислот 233-236 и/или аминокислот в положениях 327, 330 и 331. (См. также WO 99/58572, который включен сюда во всей своей полноте посредством ссылки.)

[00392] Xu et al. (*J Biol Chem.* 269:3469-74 (1994)) (включено сюда во всей своей полноте посредством ссылки) сообщают, что мутация IgG1 Pro331 в Ser значительно снизила связывание C1q и виртуально элиминировала литическую активность. В отличие от этого, замещение Pro на Ser331 в IgG4 придавало частичную литическую активность (40%) варианту IgG4 Pro331.

[00393] Schuurman et al. (*Mol Immunol.* 38:1-8 (2001)) (включено сюда во всей своей полноте посредством ссылки) сообщают, что мутация одного из шарнирных цистеинов, участвующих в образовании связи между тяжелыми цепями, Cys226, в серин приводило к более устойчивому соединению между тяжелыми цепями. Мутация последовательности шарнирного участка Cys-Pro-Ser-Cys IgG4 в последовательность шарнирного участка Cys-Pro-Pro-Cys IgG1 также заметно стабилизирует ковалентное взаимодействие между тяжелыми цепями.

[00394] Angal et al. (*Mol Immunol.* 30:105-8 (1993)) (включено сюда во всей своей полноте посредством ссылки) сообщают, что мутация серина в положении аминокислоты 241 IgG4 в пролин (находится в данном положении в IgG1 и IgG2) привела к получению однородного антитела, а также увеличенному периоду полужизни в сыворотке и улучшению распространения в ткани в сравнении с оригинальным химерным IgG4.

Ковалентные модификации

[00395] Ковалентные модификации полипептидных связующих агентов по изобретению, например, антител, также включены в объем данного изобретения. Это может быть сделано путем

химического синтеза или ферментативного или химического расщепления полипептидного связующего агента (в случае необходимости). Другие типы ковалентных модификаций полипептидного связующего агента вводятся в молекулу путем реагирования определенных аминокислотных остатков полипептидного связующего агента с органическими веществами, используемыми для получения органических производных, при этом такие вещества способны реагировать с выбранными боковыми цепями N- или C-концевыми остатками.

[00396] Остатки цистеинила наиболее часто реагируют с α -галогенацетатами (и соответствующими аминами), такими как хлоруксусная кислота или хлорацетамид, для получения производных карбоксиметила или карбоксиамидометила. Цистеиниловые остатки также получают путем реакции с бромтрифторацетоном, альфа-бром- β - (5-имидозоил) пропионовой кислотой, хлорацетилфосфатом, N-алкилмалеимидами, 3-нитро-2-пиридилдисульфидом, метил 2-пиридилдисульфидом, p-хлорбензоатом ртути, 2-хлорртути-4-нитрофенолом или хлор-7-нитробензо-2-окса-1,3-диазолом.

[00397] Остатки гистидила получают путем реакции с диэтилпирокарбоната при pH 5,5-7,0, т.е. данный агент относительно специфичен к боковой цепи гистидила. Кроме того, может использоваться пара-бромфенацилбромид; реакция преимущественно проводится при присутствии 0,1 М натрия какодилата при pH 6,0.

[00398] Остатки лизила и аминотерминальные остатки реагируют с сукциниловой или другой карбоновой кислотой (ангидридом). Дериватизация таких агентов обладает эффектом реверса заряда остатков лизинила. Другие подходящие агенты для дериватизации альфа-аминосодержащих остатков включают имидоэфиры, такие как метилпиколинимидат, пиридоксальфосфат, пиридоксаль, хлорборгидрид, тринитробензолсульфоновая кислота, O-метилизомочевина, 2,4-пентадион, а также катализируемую трансаминазой реакцию с глиоксилатом.

[00399] Остатки аргинила модифицируют путем реагирования с

одним или несколькими стандартными реагентами, включая фенилглиоксаль, 2,3-бутандион, 1,2-циклогександион и нингидрин. Дериватизация остатков аргинина требует, чтобы реакция проводилась в щелочной среде по причине высокого значения pK_a функциональной группы гуанидина. Кроме того, такие реагенты могут реагировать с группами лизина, а также эpsilon-аминогруппой аргинина.

[00400] Специфическая модификация остатков тирозила может производиться, в частности, путем введения спектральных меток в остатки тирозила путем реакции с ароматическими соединениями диазония или тетранитрометана. Наиболее часто используются N-ацетилимидазол и тетранитрометан с образованием O-ацетилтирозил форм и 3-нитро производных соответственно. Остатки тирозила подлежат йодированию с использованием ^{125}I или ^{131}I для получения меченых белков для использования в радиоиммуноанализе.

[00401] Боковые карбоксильные группы (аспартил или глутамил) избирательным образом модифицируют путем реакции с карбодиимидами ($\text{R-N=C=N-R}'$), при этом R и R' являются различными алкильными группами, например, 1-циклогексил-3-(2-морфолинил-4-этил) карбодиимида или 1-этил-3-(4-азония-4,4-диметилпентил) карбодиимида. Кроме того, остатки аспартила и глутамила подлежат конвертации в аспарагинил и глутаминил путем реакции с ионами аммония.

[00402] Остатки глутамила и аспарагинила часто подлежат дезамидации в соответствующие остатки глутамила и аспартила соответственно. Такие остатки подвергаются дезамидации при нейтральных или основных условиях. Дезаминированная форма таких остатков попадает в область применения данного изобретения.

[00403] Другие модификации включают гидроксिलирование пролина и лизина, фосфорилирование гидроксильных групп остатков серила или треонила, метилирование α -аминогрупп боковых цепей лизина, аргинина и гистидина (Т. Е. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W.H. Freeman & Co., San Francisco, pp. 79-86 (1983)), ацетилирование N-концевого амина и амидирование любой C-концевой карбоксильной группы.

[00404] Другой тип ковалентной модификации предполагает химическое или ферментативное связывание гликозидов с полипептидным связующим агентом. Такие процедуры преимущественны тем, что они не требуют выработки полипептидного связующего агента в клетке-хозяине, приводя к возможности гликозилировать с образованием N- или O-сцепленного гликозирования. В зависимости от используемого режима связывания, сахар(-а) может(-гут) присоединяться к: (а) аргинину и гистидину; (б) свободной карбоксильной группе; (в) свободным сульфгидрильным группам, например, цистеина; (г) свободным гидроксильным группам, например, серина, треонина или гидроксипролина; (д) ароматическим остаткам, например, фенилаланина, тирозина или триптофана; или (е) амидной группе глутамина. Такие способы описаны в WO 87/05330 и в Aplin and Wriston, (*CRC Crit. Rev. Biochem.*, pp. 259-306 (1981)).

[00405] Удаление любой молекулы углевода, присутствующей в полипептидном связующем агенте, может проводиться химическим или ферментативным образом. Химическое дегликозилирование требует воздействия на полипептидный связующий агент соединения трифторметансульфоновой кислоты или эквивалентного соединения. Такое воздействие приводит к расщеплению большей части или всех сахаров, за исключением соединяющего сахара (N-ацетилглюкозамина или N-ацетилгалактозамина), сохраняя интактность полипептидного связующего агента. Способы химического дегликозилирования описаны Hakimuddin et al., (*Arch. Biochem. Biophys.* 259: 52 (1987)) и Edge et al., (*Anal. Biochem.* 118: 131 (1981)). Ферментативное расщепление молекул углеводов, присоединенных к полипептидному связующему агенту, может достигаться путем использования различных эндо- и экзогликозидаз, как это описано Thotakura et al., (*Meth. Enzymol.* 138: 350 (1987)).

[00406] Другой тип ковалентной модификации полипептидного связующего агента включает соединение полипептидного связующего агента с одной из целого ряда гидрофобных молекул или небелковых полимеров, например, полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полиоксиэтилированных полиолов,

полиоксиэтилированного сорбитола, полиоксиэтилированной глюкозы, полиоксиэтилированного глицерина, полиоксиалкиленов или полисахаридных полимеров, таких как декстран. Такие способы известны в науке (см., например, патенты США No. 4640835; 4496689; 4301144; 4670417; 4791192; 4179337; 4766106; 4179337; 4495285; 4609546 или EP 315456).

Производные

[00407] Производное соединение относится к полипептидным связующим агентам, включая антитела, модифицированные химически такими способами, как убихитинилирование, мечение (например, радионуклидами или различными ферментами), ковалентное присоединение полимера, такого как пэгилирование (дериватизация с полиэтиленгликолем), и вставка или замена путем химического синтеза аминокислот, таких как орнитин. Производные полипептидных связующих агентов по изобретению, таких как антитело, также могут использоваться в качестве терапевтических агентов и могут быть получены с использованием способа по изобретению.

[00408] Конъюгированная молекула может быть введена или присоединена к полипептидному связующему агенту ковалентным образом или посредством ионных, ванн-дер-ваальсовых или водородных связей, например, введением радиоактивных нуклеотидов или биотинилированных нуклеотидов, которые распознаются стрептавидином.

[00409] Полиэтиленгликоль (ПЭГ) может быть присоединен к полипептидным связующим агентам для предоставления более длительного периода полужизни *in vivo*. Группа ПЭГ может иметь любой подходящий молекулярный вес и может быть линейной или разветвленной. Средняя молекулярная масса ПЭГ будет преимущественно варьировать от примерно 2 килодальтон («кДа») до примерно 100 кДа, преимущественно, от примерно 5 кДа до примерно 50 кДа, более преимущественно, от примерно 5 кДа до примерно 10 кДа. Группы ПЭГ будут обычно присоединены к полипептидным связующим агентам по изобретению посредством ацилирования или восстановительного алкилирования с использованием встречающихся в природе или полученных

искусственно реакционных групп на молекуле ПЭГ (*например, альдегидной, амино-, тиоловой или эфирной группы*) с реакционной группой на полипептидном связующем агенте (*например, альдегидная, амино- или эфирная группа*). Добавление молекул ПЭГ к полипептидным связующим агентам может проводиться с использованием хорошо известных в науке способов. (См., *например, международную публикацию WO 96/11953 и патент США No. 4179337.*)

[00410] Лигирование полипептидного связующего агента с ПЭГ обычно проводят в водной фазе, что может быть легко подвергнуто мониторингу с использованием аналитической ВЭЖХ с обращенными фазами. ПЭГилированные вещества очищают путем препаративной ВЭЖХ и характеризуют с использованием аналитической ВЭЖХ, анализа аминокислот и путем масс-спектрометрии с лазерной десорбцией.

Конъюгаты антител

[00411] Полипептидный связующий агент может быть введен в его «голой» или неконъюгированной форме или может быть конъюгирован непосредственным образом с другими терапевтическими или диагностическими агентами, или может быть конъюгирован непрямым образом с полимерами-носителями, включающими также другие терапевтические или диагностические агенты. В некоторых вариантах воплощения изобретения полипептидный связующий агент конъюгирован с цитотоксическим агентом, таким как химиотерапевтический агент, препарат, агент-ингибитор роста, токсин (*например, ферментативно активный токсин бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения, или их фрагменты*) или радиоактивным изотопом (т.е. радиоконъюгат). Подходящие химиотерапевтические агенты включают дауномицин, доксорубицин, метотрексат и виндесин (Rowland et al (1986), см. выше). Подходящие токсины включают: бактериальные токсины, такие как дифтерийный токсин; токсины растений, такие как рицин; токсины в виде небольших молекул, такие как гелданамицин (Mandler et al., J. Natl. Cancer Inst. 92(19):1573-81 (2000); Mandler et al., Bioorg. Med. Chem. Letters 10:1025-1028 (2000); Mandler et al., Bioconjugate Chem.

13.786-91 (2002)), майтансиноиды (EP 1391213; Liu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:8618-23 (1996)), ауристатины (Doronina et al., Nat. Biotech. 21: 778-84 (2003) и калихимидин (Lode et al., Cancer Res. 58:2928 (1998); Hinman et al., Cancer Res. 53:3336-3342 (1993)).

[00412] Полипептидные связующие агенты могут быть определяемым образом помечены путем использования радиоизотопов, аффинных меток (таких как биотин, авидин и т.д.), ферментативных меток (таких как пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза и т.д.), флуоресцирующих или люминесцентных меток (таких как FITC или родамин и т.д.), парамагнитных атомов и т.п. Процедуры для достижения такого мечения хорошо известны в науке (например, см. Sternberger, L.A. et al., J. Histochem. Cytochem. 18:315 (1970); Bayer, E.A. et al., Meth. Enzym. 62:308 (1979); Engval, E. et al., Immunol. 109:129 (1972); Goding, J.W. J. Immunol. Meth. 13:215 (1976)).

[00413] Конъюгация молекул полипептидного связующего агента описана в патенте США No. 6306393. Такие способы также описаны в Shih et al., Int. J. Cancer 41:832-839 (1988); Shih et al., Int. J. Cancer 46:1101-1106 (1990); и Shih et al., патенте США No. 5057313. Такой общий способ подразумевает реакцию компонента полипептидного связующего агента, имеющего окисленный углеводный фрагмент, с полимером-носителем, который имеет, по меньшей мере, одну свободную аминогруппу, и такой способ используют для целого ряда препаратов, токсинов, хелаторов, соединений бора или других терапевтических агентов. Такая реакция приводит к образованию первичного соединения с основанием Шиффа (иминосоединением), которое может быть стабилизировано путем восстановления во вторичный амин с образованием конечного конъюгата.

[00414] Полимер-носитель может быть представлен, например, аминокдекстраном или полипептидом, по меньшей мере, с 50 остатками аминокислот. Науке известны различные способы конъюгации препарата или другого агента с носителем-полимером. Полипептидный носитель может использоваться вместо аминокдекстрана, но полипептидный носитель должен иметь, по

меньшей мере, 50 аминокислотных остатков в цепи, преимущественно 100-5000 аминокислотных остатков. По меньшей мере, некоторые из аминокислот должны быть представлены остатками лизина или глутамата, или аспартата. Боковые аминогруппы остатков лизина и боковые карбоксилаты глутамата и аспартата могут использоваться для присоединения к препарату, токсину, иммуномодулятору, хелатору, борным соединениям или другим терапевтическим агентам. Примеры подходящих полипептидных носителей включают полилизин, полиглутамат, полиаспартат, их сополимеры и смешанные полимеры таких и других аминокислот, например, серина, что позволит придать необходимые свойства растворимости носителю и получаемому конъюгату.

[00415] С другой стороны, конъюгированные полипептидные связующие агенты могут быть получены путем прямой конъюгации компонента полипептидного связующего агента с терапевтическим агентом. Общая процедура аналогична способу непрямой конъюгации, за исключением того, что терапевтический агент непосредственно присоединяют к окисленному компоненту полипептидного связующего агента. Например, молекула углевода полипептидного связующего агента может быть присоединена к полиэтиленгликолю для увеличения периода полужизни.

[00416] С другой стороны, терапевтический агент может быть присоединен к шарнирному участку восстановленного компонента антитела посредством образования дисульфидного мостика или путем использования гетеробифункционального кросс-линкера, такого как N-сукцинил 3-(2-пиридилдитио)пропионат (SPDP). Yu et al., *Int. J. Cancer* 56:244 (1994). Общие способы для такой конъюгации хорошо известны в науке. [См., например, Wong, *Chemistry Of Protein Conjugation and Cross-Linking* (CRC Press 1991); Upeslakis et al., "Modification of Antibodies by Chemical Methods," in *Monoclonal Antibodies: Principles and Applications*, Birch et al. (eds.), pages 187-230 (Wiley-Liss, Inc. 1995); Price, "Production and Characterization of Synthetic Peptide-Derived Antibodies," in *Monoclonal Antibodies: Production, Engineering and Clinical Application*,

Ritter et al. (eds.), pages 60-84 (Cambridge University Press 1995).] В науке известен целый ряд бифункциональных белоксвязывающих агентов, таких как N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитиол)пропионат (SPDP), имиотиолан (IT), бифункциональные производные имидоэфиров (такие как диметиладипимидата HCL), активные эфиры (такие как дисукцинимидила суберат), альдегиды (такие как глутаральдегид), бис-азидо соединения (такие как бис (p-азидобензоил)гександиамин), производные бис-диазония (такие как бис-(p-диазониябензоил)-этилендиамин), диизоцианаты (такие как толуол 2,6-диизоцианат) и бис-активные соединения фтора (такие как 1,5-дифтор-2,4-динитробензол).

Белки слияния антител

[00417] Способы получения белков слияния антител хорошо известны в науке. (См., например, патент США No. 6306393.) Белки слияния антитела, включающие молекулу интерлейкина-2, описаны Boleti et al., Ann. Oncol. 6:945 (1995), Nicolet et al., Cancer Gene Ther. 2:161 (1995), Becker et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 93:7826 (1996), Hank et al., Clin. Cancer Res. 2:1951 (1996), и Hu et al., Cancer Res. 56:4998 (1996). Кроме того, Yang et al., (*Hum. Antibodies Hybridomas* 6:129 (1995)) описывают белок слияния, который включает фрагмент F(ab')₂ и молекулу фактора некроза опухолей-альфа. Дополнительные примеры белков слияния антитела описаны в Pastan et al, Nat. Reviews Cancer 6: 559-65 (2006).

[00418] Способы получения белков слияния антитела-токсина, в которых рекомбинантные молекулы состоят из одного или нескольких компонентов антитела и токсина или химиотерапевтического агента, также известны специалисту в данной области. Например, белки слияния антитела-экзотоксина *Pseudomonas A* были описаны в Chaudhary et al., Nature 339:394 (1989), Brinkmann et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 88:8616 (1991), Batra et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 89:5867 (1992), Friedman et al., J. Immunol. 150:3054 (1993), Wels et al., Int. J. Can. 60:137 (1995), Fominaya et al., J. Biol. Chem. 271:10560 (1996), Kuan et al., Biochemistry 35:2872

(1996), и Schmidt et al., Int. J. Can. 65:538 (1996). Белки слияния антитела-токсина, содержащие молекулу дифтерийного токсина, были описаны в Kreitman et al., Leukemia 7:553 (1993), Nicholls et al., J. Biol. Chem. 268:5302 (1993), Thompson et al., J. Biol. Chem. 270:28037 (1995), и Vallera et al., Blood 88:2342 (1996). Deonarain et al., Tumor Targeting 1:177 (1995) описали белок слияния антитела/токсина, содержащий молекулу РНКазы, в то время как Linardou et al., Cell Biophys. 24-25:243 (1994) был получен белок слияния антитела/токсина, включающего компонент ДНКазы I. Гелонин использовали в качестве молекулы токсина в белке слияния антитела/токсина в работе Wang et al., Abstracts of the 209th ACS National Meeting, Anaheim, Calif., Apr. 2-6, 1995, Part 1, BIOT005. В качестве дополнительного примера: Dohlsten et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 91:8945 (1994) сообщили о белке слияния антитела/токсина, включающем энтеротоксин *Staphylococcal A*.

[00419] Типичными примерами токсинов, которые подходят для получения таких белков слияния, являются рицин, абрин, рибонуклеаза, ДНКазы I, стафилококковый энтеротоксин-A, антивирусный белок лаконоса, гелонин, дифтерийный токсин, экзотоксин *Pseudomonas* и эндотоксин *Pseudomonas*. (См., например, Pastan et al., Cell 47:641 (1986), и Goldenberg, CA-- A Cancer Journal for Clinicians 44:43 (1994).) Специалисту в данной области известны другие подходящие токсины.

[00420] Антитела по данному изобретению также могут использоваться в ADEPT путем конъюгации антитела с активирующим пролекарство ферментом, что приводит к преобразованию пролекарства (например, химиотерапевтическое вещество пептидил, (см. WO 81/01145)) в активный противораковый препарат. (См, например, WO 88/07378 и патент США No. 4975278.)

[00421] Ферментный компонент иммуноконъюгата, который может использоваться для ADEPT, включает любой фермент, который способен активировать пролекарство таким образом, чтобы преобразовывать его в более активную цитотоксическую форму.

[00422] Ферменты, которые могут использоваться в данном изобретении, включают, но не ограничиваются, следующие:

щелочная фосфатаза; арилсульфатаза; цитозиндезаминаза, 5-фторурацил; протеазы, такие как протеаза серратии; термолизин; субтилизин; карбоксипептидазы и катепсины (такие как катепсины В и L); D-аланилкарбоксипептидазы; расщепляющие углеводы ферменты, такие как β -галактозидаза и нейраминидаза; β -лактамаза; и пенициллиновые амидазы, такие как пенициллин V амидаза или пенициллин G амидаза. С другой стороны, антитела с ферментативной активностью, также известные в науке как абзимы, также могут использоваться для конвертации пролекарств в активные лекарственные вещества, не связанные с белками крови (см., например, Massey, *Nature* 328: 457-458 (1987)). Конъюгаты антитело/абзим могут быть получены в соответствии с представленным здесь описанием для поставки абзима к популяции опухолевых клеток.

[00423] Ферменты могут быть ковалентно связаны с антителами с использованием известных науке способов, например, с использованием описанных выше гетеробифункциональных реагентов, обеспечивающих перекрестное связывание. С другой стороны, белки слияния, включающие как минимум антигенсвязывающий участок антитела по изобретению, связанный как минимум с функционально активным участком фермента, могут быть получены с использованием способов рекомбинантной ДНК, хорошо известных науке (см., например, Neuberger et al., *Nature* 312: 604-608 (1984)).

Получение вариантов аминокислотных последовательностей

[00424] Предусматривается получение композиций модифицированных полипептидов, включающие один, два, три, четыре, пять и/или шесть CDR антитела или полипептидного связующего агента, при этом участок CDR или другой участок модифицируют для придания повышенной специфичности или аффинности к антигену, или для обеспечения повышенной модуляции аффинности связывания между мишенью и сигнальным партнером. Например, сайты в пределах CDR антитела обычно модифицируют сериями, например, путем замещения вначале консервативных аминокислот (например, гидрофобная аминокислота замещается на

неидентичную гидрофобную аминокислоту), а затем более отличающейся аминокислотой (например, гидрофобная аминокислота замещается на заряженную аминокислоту), и впоследствии в конкретном участке могут быть выполнены делеции или вставки. Предусматривается, что замещения консервативных аминокислот в пределах CDR позволяют сохранить биологическую активность переменного участка. Например, с использованием консервативных последовательностей каркасного участка вокруг CDR, получают праймеры ПЦР, комплементарные таким консенсусным последовательностям, что позволяет амплифицировать антигенспецифическую последовательность CDR, расположенную между участками праймера. Способы клонирования и экспрессии нуклеотидных и полипептидных последовательностей хорошо известны в науке [см., например, Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, New York (1989)]. Амплифицированные последовательности CDR лигируют в соответствующую плазмиду. Плазида, включающая один, два, три, четыре, пять и/или шесть клонированных CDR, в некоторых случаях содержит дополнительные полипептидные кодирующие участки, присоединенные к CDR.

[00425] Полипептидные связующие агенты, включающие модифицированные CDR, подвергают скринингу на предмет аффинности связывания с исходным антигеном. Кроме того, антитело или полипептид дополнительно тестируют на их способность нейтрализовать активность присущего антигена. Например, антитела по изобретению могут быть проанализированы, как это описано в Примерах, для определения их способности влиять на биологическую активность мишени.

[00426] Модификации могут быть выполнены путем замещения консервативных или неконсервативных аминокислот, что более подробно описано ниже. «Вставки» или «делеции», преимущественно, охватывают примерно от 1 до 20 аминокислот, более преимущественно, от 1 до 10 аминокислот. Вариация может быть внесена путем систематических замещений аминокислот в полипептидной молекуле антитела с использованием способов рекомбинации ДНК и анализа активности полученных рекомбинантных

вариантов. Изменения в нуклеиновых кислотах могут быть выполнены в участках, в которых нуклеиновые кислоты отличаются в различных видах (вариабельные положения) или в крайне консервативных участках (константных участках). Способы изменения последовательностей антитела и экспрессии полипептидных композиций антител по изобретению более подробно описаны ниже.

[00427] Вставки в аминокислотные последовательности включают амино- и/или карбоксильные терминальные слияния, варьирующие в длину от одного остатка для полипептидов, содержащих сотню или более остатков, а также вставки внутри последовательности одного или нескольких аминокислотных остатков. Примеры терминальных вставок включают антитело с N-терминальным остатком метионина или антитело (включая фрагмент антитела), слитое с тэгом антигенной детерминанты или антигенной детерминантой «спасительного» рецептора. Другие варианты вставки молекулы антитела включают слияние с полипептидом, что повышает период полужизни антитела в сыворотке, например, на N-конце или C-конце.

[00428] Термин «тэг антигенной детерминанты» обозначает антитело, слитое с тэгом в виде антигенной детерминанты. Полипептид с тэгом-антигенной детерминантой имеет достаточно остатков для образования антигенной детерминанты, но такой полипептид достаточно короткий, поэтому не оказывает влияния на активность антитела. Тэг-антигенная детерминанта является довольно уникальной, поэтому антитело не участвует в перекрестной реакции с другими антигенными детерминантами. Подходящие полипептиды-тэги, как правило, имеют, по меньшей мере, 6 аминокислотных остатков, но обычно примерно от 8 до 50 аминокислотных остатков (преимущественно, примерно от 9 до 30 аминокислотных остатков). Примеры включают полипептид-тэг гемагглютинаина вируса гриппа (HA) и его антитело 12CA5 (Field et al., *Mol. Cell. Biol.* 8: 2159-2165 (1988)); тэг с-мус и антитела к нему 8F9, 3C7, 6E10, G4, B7 и 9E10 (Evan et al., *Mol. Cell. Biol.* 5:3610-16 (1985)); и тэг-гликопротеин D (gD) вируса простого герпеса и антитела к нему (Paborsky et al.,

Protein Engineering 3:547-53 (1990)). Другие типичные тэги представляют собой полигистидиновую последовательность, обычно примерно шесть остатков гистидина, что позволяет выделить соединение, меченое с использованием хелатообразования с никелем. Другие метки и тэги, такие как тэг FLAG® (Eastman Kodak, Rochester, NY), хорошо известны и обычно используются в науке, и предусмотрены изобретением.

[00429] В контексте данного изобретения термин «антигенная детерминанта для связывания со «спасительным» рецептором» относится к антигенной детерминанте участка Fc молекулы IgG (например, IgG₁, IgG₂, IgG₃ или IgG₄), которая ответственна за повышение периода полужизни в сыворотке *in vivo* молекулы IgG.

[00430] Другой тип варианта представлен вариантом с замещением аминокислот. В таких вариантах отсутствует, по меньшей мере, один аминокислотный остаток в молекуле антитела, и на его место вставлен другой остаток. Предусмотрен мутагенез путем замещения в любом гипервариабельном участке или CDR, или каркасных участках. Замены консервативных аминокислот включают замену аминокислоты другим членом этого же класса. Замены неконсервативных аминокислот включают замену члена одного из таких классов членом из другого класса.

[00431] Замены консервативных аминокислот выполняют на основе подобия показателя полярности, заряда, растворимости, гидрофобности, гидрофильности и/или амфипатической природы отдельных остатков. Например, неполярные (гидрофобные) аминокислоты включают аланин (Ala, A), лейцин (Leu, L), изолейцин (Ile, I), валин (Val, V), пролин (Pro, P), фенилаланин (Phe, F), триптофан (Trp, W) и метионин (Met, M); полярные нейтральные аминокислоты включают глицин (Gly, G), серин (Ser, S), треонин (Thr, T), цистеин (Cys, C), тирозин (Tyr, Y), аспарагин (Asn, N) и глутамин (Gln, Q); положительно заряженные (основные) аминокислоты включают аргинин (Arg, R), лизин (Lys, K) и гистидин (His, H); и отрицательно заряженные (кислые) аминокислоты включают аспарагиновую кислоту (Asp, D) и глутаминовую кислоту (Glu, E).

[00432] Любой остаток цистеина, не задействованный в

поддержании надлежащей конформации антитела, также может быть замещен, обычно серином, для улучшения устойчивости к окислению молекулы и предотвращения аберрантного образования перекрестных связей. С другой стороны, в антитело могут быть добавлены цистеиновые связи для улучшения устойчивости антитела (в частности, если антитело представлено фрагментом антитела, таким как фрагмент Fv).

Созревание аффинности

[00433] Созревание аффинности обычно включает получение и скрининг вариантов антитела, которые имеют замещения в пределах CDR исходного антитела, и отбор вариантов, которые обладают улучшенными биологическими свойствами, такими как усиленная аффинность связывания относительно исходного антитела. Удобный способ получения таких замещенных вариантов включает применение способа аффинной зрелости с использованием фаговых дисплеев. В нескольких словах это можно описать следующим образом: несколько сайтов гипервариабельного участка (например, 6–7 сайтов) подвергаются мутации для получения всех возможных замен аминокислот в каждом сайте. Варианты антитела, полученные таким образом, отображаются моновалентно из структур нитевидных фагов как слияния продукта гена III M13, соединенного с каждой частицей. Затем варианты фаговых дисплеев подвергаются скринингу на предмет своей биологической активности (например, аффинность связывания). (См., например, WO 92/01047, WO 93/112366, WO 95/15388 и WO 93/19172.)

[00434] Используемые в настоящее время способы созревания аффинности принадлежат к двум категориям мутагенеза: стохастическому и нестохастическому. ПЦР пониженной точности, мутантные бактериальные штаммы (Low et al., *J. Mol. Biol.* 260, 359–68 (1996)) и насыщающий мутагенез (Nishimiya et al., *J. Biol. Chem.* 275:12813–20 (2000); Chowdhury, P. S. *Methods Mol. Biol.* 178, 269–85 (2002)) являются типичными примерами способов стохастического мутагенеза (Rajpal et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102:8466–71 (2005)). Нестохастические способы часто используют сканирование аланином или сайт-направленный мутагенез для получения лимитированных коллекций специфических

вариантов. Некоторые способы описаны более подробно ниже.

[00435] *Созревание аффинности способом пэннинга* – Созревание аффинности рекомбинантных антител обычно проводят в течение нескольких этапов пэннинга кандидатных антител в присутствии пониженных количеств антигена. Снижение количества антигена на каждом этапе позволяет отобрать антитела с наибольшей аффинностью к антигену, что позволяет получить антитела с высокой аффинностью из большого пула исходного материала. Созревание аффинности посредством пэннинга хорошо известно в науке и описано, например, в Huls et al. (*Cancer Immunol Immunother.* 50:163-71 (2001)). Способы созревания аффинности с использованием способов фаговых дисплеев описаны в тексте данной заявки и известны в науке (см., например, Daugherty et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97:2029-34 (2000)).

[00436] *Сканирующий мутагенез* – Сканирующий мутагенез (СМ) (Rajpal et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102:8466-71 (2005)) обеспечивает способ быстрого картирования антителосвязывающего сайта. Для СМ девять аминокислот, являющихся представителями основной боковой цепи молекулы и входящих во встречающиеся в природе 20 аминокислот, выбирают для функциональных участков боковой цепи для связывания в каждом положении во всех шести CDR антитела. СМ приводит к отдельной серии мутаций в положениях в пределах CDR, при этом каждый остаток «дикого типа» систематически замещают одной из девяти отобранных аминокислот. Мутированные CDR комбинируют для получения комбинаторной библиотеки одноцепочечных фрагментов (scFv) с повышенной сложностью и размером без необходимости в количественном отображении всех вариантов. После положительного отбора клоны с большей аффинностью связывания подвергаются секвенированию, и преимущественные мутации картируют.

[00437] *ПЦР пониженной точности* – ПЦР пониженной точности предполагает рандомизацию нуклеиновых кислот в ходе нескольких этапов селекции. Рандомизация происходит с низкой скоростью со свойственной частотой ошибок используемой полимеразы, но рандомизация не может быть повышена ПЦР пониженной точности (Zaccolo et al., *J. Mol. Biol.* 285:775-783 (1999)) с

использованием полимеразы, обладающей высокой свойственной частотой ошибок во время транскрипции (Hawkins et al., *J Mol Biol.* 226:889-96 (1992)). После циклов мутации, клоны с большей аффинностью к связыванию с антигеном подвергаются селекции с использованием стандартных и известных в науке способов.

[00438] *Перестановки в ДНК* - Перестановки в нуклеиновой кислоте представляют собой способ для *in vitro* или *in vivo* гомологичной рекомбинации пулов более коротких или меньших полинуклеотидов для получения вариантных полинуклеотидов. Перестановки в ДНК были описаны в патенте США No. 6605449, патенте США No. 6489145, WO 02/092780 и Stemmer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91:10747-51 (1994). Как правило, перестановки в ДНК включают 3 этапа: фрагментация генов, которые необходимо переставить, ДНКазой I; случайная гибридизация фрагментов и повторная сборка или заполнение фрагментированного гена с использованием ПЦР в присутствии ДНК-полимеразы (определение пола способом ПЦР); и амплификация собранного повторно продукта с использованием стандартной ПЦР.

[00439] Перемещение в ДНК отличается от ПЦР пониженной точности тем, что оно представлено обратимой цепной реакцией. В ходе ПЦР пониженной точности, экспоненциальным образом увеличивается количество сайтов начала действия полимеразы и количество молекул. В отличие от этого, в ходе повторной сборки или перемещения в нуклеиновой кислоте случайных полинуклеотидов происходит снижение количества точек начала репликации и количества (но не размера) случайных полинуклеотидов с течением времени.

[00440] В случае антитела, перемещение в ДНК позволяет образовывать несвязанную комбинаторную ассоциацию всех CDR1 со всеми CDR2, со всеми CDR3, например. Предусматривается, что множественные семейства последовательностей могут быть перемещены в ходе одной реакции. Кроме того, перемещение обычно сохраняет относительный порядок, такой как, например, CDR1 не будет находиться в положении CDR2. Редкие участки для перемещения будут содержать большое количество наилучших (т.е. с максимальной аффинностью) CDR, и такие редкие участки для

перемещения могут быть отобраны на основе их улучшенной аффинности.

[00441] Шаблонный полинуклеотид, который может использоваться в перемещении в ДНК, может быть представлен ДНК или РНК. Он может иметь различную длину в зависимости от размера гена или короче или меньше полинуклеотида, который необходимо рекомбинировать или переставить. Преимущественно, шаблонный полинуклеотид составляет от 50 пар оснований до 50000 пар оснований. Шаблонный полинуклеотид обычно представлен двухцепочечным.

[00442] Предусматривается, что к шаблонному полинуклеотиду во время первичного этапа селекции генов могут быть добавлены одноцепочечные или двухцепочечные полинуклеотиды нуклеиновых кислот, имеющих участки идентичности шаблонному полинуклеотиду и участки гетерологичности шаблонному полинуклеотиду. Также предусматривается, что во время первичного этапа могут быть смешаны два различных, но родственных полинуклеотидных шаблона.

[00443] *Сканирование аланином* - Сканирующий аланином мутагенез может проводиться для идентификации остатков гипервариабельного участка, которые, по существу, способствуют связыванию с антигеном. Cunningham and Wells, (*Science* 244:1081-1085 (1989)). Были идентифицированы остаток или группа отдельных остатков (например, заряженных остатков, таких как arg, asp, his, lys и glu) и замещены нейтральной или отрицательно заряженной аминокислотой (более преимущественно, аланином или полиаланином) для влияния на взаимодействие аминокислот с антигеном. Аминокислоты в таких положениях, демонстрируя функциональную чувствительность к замещениям, в дальнейшем обновляют путем введения дополнительных или других вариантов в/для участков замещения.

[00444] *Компьютерное моделирование* - С другой стороны или кроме того, может быть преимущественным проведение анализа кристаллической структуры комплекса антиген/антитело для идентификации точек контакта между антителом и антигеном, или для использования компьютерного программного обеспечения для моделирования таких контактных точек. Такие контактные остатки

и соседние остатки являются кандидатами на замещение в соответствии с используемыми здесь способами. Как только такие варианты будут получены, панель вариантов подвергается скринингу в соответствии с представленным здесь описанием, и антитела с превосходящими свойствами по результатам одного или нескольких релевантных анализов могут быть отобраны для дальнейшей разработки.

Разработка фармацевтических композиций

[00445] Для введения полипептидных связующих агентов по изобретению человеку или исследуемым млекопитающим, преимуществом является разработка полипептидного связующего агента в стерильной композиции, включающей один или несколько стерильных и фармацевтически приемлемых носителей. Фраза «фармацевтически или фармакологически приемлемый» относится к молекулярным единицам и композициям, которые не приводят к аллергии или другим нежелательным реакциям при введении с использованием хорошо известных в науке путей введения, как это описано ниже. «Фармацевтически приемлемые носители» включают любые и все клинически используемые растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотоничные и замедляющие абсорбцию агенты и т.п.

[00446] Полипептидный связующий агент вводят любым подходящим способом, включая парентеральное, подкожное, интраперитонеальное, интрапульмональное и интраназальное, и, если это необходимо для локального введения, введение внутрь поражения. Парентеральные инфузии включают внутримышечное, внутривенное, интраартериальное, интраперитонеальное, интрадермальное или подкожное введение. Доза принимается преимущественным образом в виде инъекций, наиболее предпочтительно в виде внутривенных или подкожных инъекций, частично в зависимости от кратковременного или продолжительного введения. Предусмотрены и другие способы введения, включая местное, в частности, трансдермальное, трансмукозальное, ректальное, пероральное или локальное введение, например, с помощью катетера, расположенного поблизости от требуемого места.

[00447] Фармацевтические композиции по данному изобретению, содержащие полипептидный связующий агент по изобретению в качестве активного действующего вещества, могут содержать стерильные и фармацевтически приемлемые носители или добавки, в зависимости от пути введения. Примеры таких носителей или добавок включают воду, фармацевтически приемлемый органический растворитель, коллаген, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, карбоксивиниловый полимер, натрия карбоксиметилцеллюлозу, натрия полиакрилат, натрия альгинат, водорастворимый декстран, натрия карбоксиметиловый крахмал, пектин, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, ксантановую камедь, аравийскую камедь, казеин, желатин, агар, диглицерин, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, вазелин, парафин, стеариловый спирт, стеариновую кислоту, человеческий сывороточный альбумин (ЧСА), маннит, сорбитол, лактозу, фармацевтически приемлемый сурфактант и т.п. Используемые добавки выбирают, но не ограничиваются, из представленных выше соединений или их комбинаций соответствующим образом, в зависимости от лекарственной формы по данному изобретению. Для растворов или эмульсий подходящие носители или основы включают, например, водные или спиртовые/водные растворы, эмульсии или суспензии, включая физиологический раствор и забуференную среду. Парентеральные носители могут включать раствор натрия хлорида, декстрозу Рингера, декстрозу и натрия хлорид, содержащий лактат раствор Рингера или жирные масла. Внутривенные носители могут включать различные добавки, консерванты или жидкости, питательные вещества или электролитические компенсаторы. Представлен целый ряд водных носителей, например, стерильные забуференные растворы натрия фосфата, бактериостатическая вода, забуференная вода, 0,4% физиологический раствор, 0,3% глицин и т.п., и такие носители могут включать другие белки для повышения стабильности, такие как альбумин, липопротеин, глобулин и т.д., подвергнутые незначительным химическим модификациям или т.п.

[00448] Терапевтические композиции полипептидного связующего агента могут быть приготовлены для хранения путем

смешивания полипептидного связующего агента с необходимой степенью чистоты с физиологически приемлемыми носителями, вспомогательными средствами или стабилизаторами (Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)) в форме лиофилизированных композиций или водных растворов. Приемлемые носители, вспомогательные вещества или стабилизаторы представлены нетоксичными для реципиента при используемых дозах и концентрациях и включают следующие: буферы, такие как фосфатные, цитратные, сукцинатные и буферы других органических кислот; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты, такие как октадецилдиметилбензил аммония хлорид; гексаметония хлорид; бензалкония хлорид, бензетония хлорид; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехол; резорцинол; циклогексанол; 3-пентанол; м-крезол; полипептид с низким молекулярным весом (менее 10 остатков); белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатные вещества, такие как ЭДТА; сахара, такие как сахароза, маннитол, трегалоза или сорбитол; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы с металлом (например, комплексы Zn-белок); и/или неинионные сурфактанты, такие как ТВИН®, ПЛУРОНИКС® или полиэтиленгликоль (ПЭГ).

[00449] Активное действующее вещество также может быть заключено в микрокапсулы, например, путем коацервации или межфазной полимеризации, например, с помощью гидроксиметилцеллюлозы, микрокапсулы из желатина и микрокапсулы из полиметилметакрилата, соответственно, представлено в виде коллоидных систем доставки препарата (например, в липосомах, белковых микросферах, микроэмульсиях, наночастицах и нанокапсулах) или в виде макроэмульсий. Такие способы описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980).

[00450] Композиции, используемые для *in vivo* введения,

должны быть стерильными. Это сопровождается фильтрацией через стерильные фильтрационные мембраны.

[00451] Водные суспензии могут содержать активное действующее вещество в смеси с вспомогательными веществами, подходящими для производства водных суспензий. Такие вспомогательные вещества представлены суспендирующими агентами, например, натрия карбоксиметилцеллюлозой, метилцеллюлозой, гидроксипропилметилцеллюлозой, натрия альгинатом, поливинилпирролидоном, трагакантовой камедью и аравийской камедью; диспергирующие или смачивающие агенты могут быть представлены встречающимися в природе фосфатидами, например, лецитином, или продуктами конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтилена стеаратом, или продуктами конденсации этиленоксида с алифатическими спиртами с длинной цепью, например, гептадекаэтиленоксикетанол, или продуктами конденсации этиленоксида с частичными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситола, таких как полиоксиэтиленсорбитола моноолеат, или продуктами конденсации этиленоксида с частичными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гекситола, например, полиэтиленсорбитана моноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или несколько консервантов, например, этил, или n-пропил, p-гидроксибензоат.

[00452] Антитела по изобретению могут быть подвергнуты сублимации для хранения и восстановлены в подходящем носителе перед использованием. Было доказано, что такой способ эффективен для стандартных иммуноглобулинов. Может использоваться любой подходящий способ лиофилизации и восстановления. Специалисту в данной области будет очевидно, что лиофилизация и восстановление могут привести к потере активности антитела в различной степени, и что используемые уровни могут быть скорректированы для компенсации.

[00453] Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, позволяют получить активное действующее вещество в смеси с диспергируемым или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или несколькими консервантами. Подходящие диспергируемые или

смачивающие агенты и суспендирующие агенты представлены веществами, указанными выше.

[00454] Концентрация полипептидного связующего агента в таких композициях может широко варьировать, например, от менее чем примерно 0,5%, обычно на уровне или, по меньшей мере, примерно 1% до не менее чем 15% или 20% по весу, и могут быть выбраны преимущественно на основе жидкостных объемов, вязкости и т.д., в соответствии с отдельным выбранным путем введения. Таким образом, типичная фармацевтическая композиция для парентерального введения может быть получена с содержанием 1 мл стерильной забуференной воды и 50 мг полипептидного связующего агента. Типичная композиция для внутривенной инфузии может быть получена с содержанием 250 мл стерильного раствора Рингера и 150 мг полипептидного связующего агента. Фактические способы для получения композиций для парентерального введения известны специалисту в данной области и более подробно описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1980). Эффективная доза полипептидного связующего агента состоит в диапазоне от 0,01 мг до 1000 мг на кг массы тела на введение.

[00455] Фармацевтические композиции могут быть представлены в форме стерильной инъекционной водной, масляной суспензии, дисперсий или стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий непосредственно перед введением. Суспензия может иметь состав в соответствии с известными способами при использовании подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые указаны выше. Стерильный препарат для инъекций может быть представлен в виде стерильного раствора или суспензии в нетоксичном и приемлемом для парентерального введения растворителе или разбавителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Носитель может быть представлен растворителем или дисперсией, содержащими, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), а также их подходящими смесями, растительными маслами, раствором Рингера и изотоническим

раствором натрия хлорида. Кроме того, в качестве растворителя или среды для суспензии могут использоваться стерильные и нелетучие масла. Для этой цели может использоваться любое нелетучее сбалансированное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при получении препаратов для инъекций могут использоваться жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00456] Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть представлена жидкостью для облегчения забора в шприц. Надлежащая влажность может поддерживаться, например, путем использования материалов покрытия, таких как лецитин, поддержанием необходимого размера частиц в случае дисперсий и использованием сурфактантов. Фармацевтические композиции должны быть устойчивыми в условиях производства и хранения; таким образом, композиции должны быть защищены от контаминации микроорганизмами, такими как бактерии и грибы. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто путем включения различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. В большинстве случаев желательно добавление изотонических агентов, например, сахаров или натрия хлорида. Продолжительная абсорбция инъеклируемых композиций может обеспечиваться включением в композицию агентов, которые замедляют абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

[00457] Композиции, подходящие для введения, могут быть приготовлены с усилителями захвата или абсорбции для повышения их эффективности. Такие усилители включают, например, салицилат, гликохолат/линолеат, глихолат, аprotинин, бацитрацин, SDS, капрат и т.п. [См., например, Fix (*J. Pharm. Sci.*, 85:1282-1285 (1996)) и Oliyai and Stella (*Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 32:521-544 (1993))].

Биофизические анализы

[00458] Комплексные биологические явления могут быть изучены посредством молекулярных биофизических способов, которые рассматривают такие явления как системы

взаимодействующих единиц, которые могут изучаться в понятиях статистических механизмов, термодинамики и химической кинетики.

[00459] В определенных вариантах воплощения изобретения анализы по данному изобретению могут включать определяемую молекулу. Определяемая молекула может быть представлена любой молекулой, которая способна воспроизводить, прямым или косвенным образом, измеряемый сигнал, такой как радиоактивный, хромогенный, люминесцентный или флуоресцентный сигнал, который может использоваться для количественного анализа связанной определяемой молекулы или метки в образце. Определяемые метки, используемые в науке, включают радиоизотопы, такие как ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S или ^{125}I , электрохемилюминесцентные метки, такие как катализатор на основе рутения (Ru) в сочетании с субстратами и т.д., люминесцентные или биолюминесцентные метки (например, европий, ванадий), флуоресцентные или хемилюминесцентные соединения, такие как флуоресцеина изотиоцианат, родамин или люциферин, ферменты (например, фермент, такой как щелочная фосфатаза, β -галактозидаза или пероксидаза хрена), колориметрические метки, такие как коллоидальное золото, окрашенное стекло или пластиковые гранулы (например, полистирен, полипропилен, латекс и т.д.), парамагнитные атомы или магнитные агенты, электроноплотные реагенты, нано- или микрогранулы, содержащие флуоресцентный краситель, нанокристаллы, квантовую точку, квантовые гранулы, нанотэг, дендримеры с флуоресцентной меткой, микропередатчик, молекулу-донора электронов или молекулярную структуру, или светоотражающую частицу, при этом микрочастицы могут быть представлены нанокристаллами или квантовыми точками. Нанокристаллы представляют собой вещества, которые поглощают фотоны света, затем испускают фотоны при различной длине волны (флуорофоры). Кроме того, с нанокристаллами могут быть конъюгированы дополнительные флуоресцентные метки или вторичные антители. Нанокристаллы представлены на рынке такими компаниями, как Invitrogen and Evident Technologies (Troy, N.Y.). Другие метки включают E)-5-[2-(метоксикарбонил)этинил]цитидин, являющийся нефлуоресцирующей

молекулой, которая была подвергнута ультрафиолетовому (UV) облучению, что приводит к получению продукта 3-бета-D-рибофуранозил-2,7-диоксопиридо[2,3-d]пиримидин с сильным флуоресцирующим сигналом. Метки в виде шрих-кода описаны в публикации патента США No. 20070037195.

[00460] В данном изобретении может использоваться целый ряд способов анализов, известных в науке, таких как анализы конкурентного связывания, прямые и непрямые сендвич-анализы, анализы иммунопреципитации, резонансный перенос энергии с флуоресценцией (FRET), электроиммуноанализы поверхностного плазмонного резонанса (SPR) и способы на основе наночастиц.

[00461] Анализы конкурентного связывания основываются на способности меченого стандарта (*например*, антигена или его фрагмента, с которым связывается полипептидный связующийся агент) конкурировать с антигеном в исследуемом образце за связывание с полипептидным связующим агентом. Количество антигена в исследуемом образце универсально пропорционально количеству стандарта, связанного с антителами. Для облегчения определения количества стандарта, который необходимо связать, антитела обычно инсолубилизируют до или после конкуренции, поэтому связанный антиген может быть удобным образом разделен от несвязанного антигена. В альтернативных вариантах воплощения изобретения анализы конкурентного связывания измеряют способность меченого полипептидного связующего агента конкурировать с немеченым полипептидным связующим агентом за связывание с антигеном или его фрагментом.

[00462] Сендвич-анализы обычно предполагают использование двух антител, каждое из которых способно связываться с различными иммуногенными участками или антигенной детерминантой белка, который необходимо определить и/или измерить количественно. В ходе сендвич-анализа аналит в исследуемом образце обычно связывается с первым полипептидным связующим агентом, который иммобилизируют на твердой фазе, и затем второй полипептидный связующий агент связывается с аналитом, образуя, таким образом, нерастворимый комплекс из трех компонентов. (См., *например*, патент США No. 4376110.) Второй полипептидный

связующий агент может быть сам по себе помечен определяемой молекулой (прямой сендвич-анализ) или может быть измерен с использованием антитела к иммуноглобулину, которое помечено определяемой молекулой (непрямой сендвич-анализ). Например, один тип сендвич-анализа представлен иммуноферментным анализом (ИФА), в котором определяемая молекула представлена ферментом. (См., например, главу 18 в *Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel et al., eds., John Wiley & Sons, New York, NY (1995).)

[00463] Еще один пример способа анализа включает испускание флуоресцирующей резонансной передаваемой энергии (FRET). Например, одно соединение помечают молекулой-донором FRET, и его связующийся партнер помечают молекулой-акцептором FRET, или наоборот. При возникновении связывания между связующимися партнерами, молекулы донора FRET и акцептора FRET сближаются и испускают флуоресцирующий сигнал при определенной длине волны. Для блокирования всех длин волн, за исключением длины волны для метки, может использоваться узкополосный фильтр. Пары молекул FRET представлены на рынке и известны в науке (например, представлены компанией Invitrogen), и могут использоваться в соответствии с протоколом производителя. Эмиссия FRET определяется с использованием способов оптической визуализации, такой как ПЗС камера.

[00464] Еще один пример способа анализа представлен резонансным переносом энергии биолюминесценции (BRET), например, с использованием биодатчиков, как это описано в WO 06/086883.

[00465] Другой тип анализа предполагает мечение донором электронов. Одна молекула метится донором электронов, а взаимодействующая молекула связывается с электрическим контактом, или наоборот. При возникновении связывания между связующимися партнерами, метка отдает электроны электрическому контакту. (См., например, Ghindilis, *Biochem Soc Trans.* 28:84-9, (2000) and Dai et al., *Cancer Detect Prev.* 29:233-40 (2005), где описываются способы электроиммуноанализов.) Электронный контакт затем будет считан с помощью преобразователя А в D

(аналогового сигнала в цифровой) и количественно подсчитан. Чем выше число электронов, тем больше отмечаемое взаимодействие.

[00466] Один вариант воплощения изобретения описывает метку, позволяющую определять отдельную молекулу, т.е. использование плазмон-резонансных частиц (ПРЧ) в качестве оптических репортеров, как это описано в Schultz et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:996-1001 (2000) (включено в данный документ посредством ссылки). ПРЧ представлены металлическими наночастицами, например, с диаметром 40-100 нм, которые рассеивают свет по причине коллективного резонанса проведения электронов в металле (т.е. поверхностного плазмонного резонанса). Амплитуда, пиковая длина волны и ширина спектра плазмонного резонанса, ассоциированного с наночастицей, зависят от размера частицы, формы и состава материала, а также от окружающей среды. Путем влияния на такие параметры во время приготовления, могут быть сформированы такие ПРЧ, которые обладают пиком рассеяния в любой части видимого диапазона спектра. Для сферических ПРЧ пиковая длина волны рассеивания и эффективность рассеивания увеличиваются с увеличением радиуса, обеспечивая способ получения различно окрашенных меток. Популяции серебряных сфер, например, могут быть получены воспроизводимым образом, и пиковая длина волны рассеивания для таких сфер составляет несколько нанометров установленной длины волны, что может быть достигнуто путем корректировки финального радиуса сфер во время получения. Принимая во внимание, что ПРЧ являются яркими и наноразмерными, они используются в качестве индикаторов для определения отдельных молекул, т.е. присутствие связанной ПРЧ в поле зрения указывает на одно явление связывания. Примером детекторной системы поверхностного плазмонного резонанса является система анализа BIAcore. (См., например, Malmquist, J Molec Recognition, 7:1-7 (1994).)

[00467] Молекулярные взаимодействия также могут быть определены с использованием основанных на наночастицах способов. (См., например, Ao et al., Anal Chem. 78:1104-6 (2006), где описано гашение наночастицами золота, Tang et al., Biosens Bioelectron. 2005 Nov 30, где описаны поверхности

наночастиц SiO(2)/Au в определении антитела, и Lieu et al., J Immunol Methods. 307:34-40 (2005), где описаны наночастицы диоксида кремния, содержащие дибромфлуоресцеин для использования в ходе иммуноанализа флуоресценции при комнатной температуре на твердом субстрате (SS-RTP-IA).)

[00468] Анализ KinExA также может использоваться для измерения аффинности модулирующего антитела к своему антигену. Типичный анализ KinExA описан в Примере 20. Например, анализ KinExA измеряет очень низкие уровни лиганда в питательной среде клеток. Этот анализ позволяет лиганду связываться с клетками, экспрессирующими когнатный рецептор, который может быть измерен путем определения уровня снижения лиганда из питательной среды клеток. Как только лиганд свяжется с клетками, концентрация лиганда в питательной среде клеток падает. Путем использования титрации клеток, экспрессирующих рецептор, и измерения процента несвязанного лиганда, аффинность взаимодействия лиганд/рецептор оценивают с использованием программного обеспечения KinExA (Säpidyne, Boise ID). Такой анализ используют для измерения степени модуляции активности связывания лиганда при использовании различных антител к рецепторам.

[00469] Любое из указанных выше измерений аффинности связывания или параметров скорости связывания могут проводиться в анализах, в которых один или несколько компонентов - первый компонент, второй компонент и полипептидный связующий агент - находятся в растворе, или в анализах, в которых один или несколько компонентов - первый компонент, второй компонент и полипептидный связующий агент - связаны с твердой фазой (ковалентным или нековалентным образом), или в анализах, в которых один или несколько компонентов - первый компонент, второй компонент или полипептидный связующий агент - экспрессируются на клеточной поверхности. Первый и/или второй компоненты могут быть сами по себе комплексами из нескольких соединений.

Введение и доза

[00470] В одном аспекте изобретения способы по изобретению включают этап введения фармацевтической композиции.

[00471] Способы по изобретению выполняют с использованием любых принятых в медицине средств для введения препарата прямым или косвенным образом в организм млекопитающего, включая, но не ограничиваясь, инъекции, пероральное введение, интраназальное, местное, трансдермальное, парентеральное введение, ингаляционный спрей, вагинальное или ректальное введение. В контексте данного изобретения термин «парентеральный» включает подкожные, внутривенные, внутримышечные и интракостальные инъекции, а также способ катетера или инфузии. Также предусмотрены интрадермальная, интрамаммарная, интраперитонеальная, интратекальная, ретробульбарная, интраплевральная инъекции и/или хирургическая имплантация в отдельном месте. Подходящие устройства для доставки могут включать устройства, разработанные для доставки инсулина (см., например, Owens et al Diabetic Med. 20(11):886-898, 2003).

[00472] В одном варианте воплощения изобретения введение проводят в области рака или пораженной ткани, нуждающейся в лечении, путем прямой инъекции в область или посредством непрерывной доставки, или механизма замедленного высвобождения, которые могут доставить композицию внутрь организма. Например, биоразрушаемые микросферы или капсулы, или другие конфигурации биоразрушаемого полимера с возможностью непрерывной доставки композиции (например, растворимого полипептида, антитела или небольшой молекулы) могут быть включены в композиции по изобретению, имплантированные в отдельный участок.

[00473] Терапевтические композиции также могут быть доставлены пациенту в нескольких участках. Одновременно могут использоваться несколько путей введения, или такие разные пути введения могут проводиться с течением времени. В определенных случаях преимущественным является обеспечение непрерывной доставки терапевтической композиции. Дополнительная терапия может вводиться периодически, например, каждый час, каждый день, каждую неделю, каждые 2 недели, каждые 3 недели, или ежемесячно.

[00474] В данном изобретении также предусмотрено введение

нескольких агентов, таких как композиция антитела в сочетании со вторым агентом, как это описано в тексте данной заявки.

[00475] Количества композиции антитела при заданной дозе будут варьировать в соответствии с размером индивидуума, которому вводят терапию, а также от характеристик подвергнутого лечению расстройства. В типичных способах лечения может быть необходимым введение примерно 1 мг/сутки, 5 мг/сутки, 10 мг/сутки, 20 мг/сутки, 50 мг/сутки, 75 мг/сутки, 100 мг/сутки, 150 мг/сутки, 200 мг/сутки, 250 мг/сутки, 500 мг/сутки или 1000 мг/сутки. Такие концентрации могут вводиться в виде одной лекарственной формы или в виде нескольких доз. Стандартные исследования дозозависимого эффекта, вначале на моделях животных, а затем в клинических испытаниях, выявили оптимальные дозировки для отдельных состояний болезни и популяций пациентов.

Комбинированная терапия

[00476] В одном варианте воплощения изобретения антитело по изобретению вводят со вторым агентом, используемым для лечения нарушения или заболевания, как это описано в тексте данной заявки. Предусматривается, что два или более антител к различным антигенным детерминантам антигена-мишени могут быть смешаны таким образом, что комбинация антител может обеспечить повышенную эффективность относительно состояния или нарушения, которое подвергнуто лечению и ассоциировано с отдельным полипептидом. Композиции, включающие одно или несколько антител по изобретению, могут быть введены человеку или млекопитающим, страдающим, или предрасположенным к страданию, от состояния или нарушения, которое следует подвергнуть лечению и которое ассоциировано с отдельным полипептидом.

[00477] Сопутственное введение двух терапевтических агентов не требует, чтобы агенты были введены в одно и то же самое время или одним и тем же путем введения до тех пор, пока существует перекрывание во временном периоде, в течение которого агенты проявляют свой терапевтический эффект. Предусматривается одновременное или последовательное введение, равно как и введение в различные дни или недели.

[00478] Второй агент может быть представлен другими терапевтическими агентами, такими как противодиабетические агенты, цитокины, факторы роста, другие противовоспалительные агенты, антикоагулянты, агенты, которые снижают или восстанавливают давление крови, агенты, которые снижают уровень холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП или липопротеинов или повышают ЛПВП, агенты, которые повышают или снижают уровни регулирующих холестерин белков, противоопухолевые препараты или молекулы. Для пациентов с гиперпролиферативным расстройством, таким как рак или опухоль, комбинация со вторым терапевтическим способом, таким как радиотерапия, химиотерапия, фотодинамическая терапия или операция, также предусмотрена.

[00479] Типичные антидиабетические агенты, включают, но не ограничиваются, следующие: 1) сульфонилмочевину (например, глимепирид, глисентид, сульфонилмочевина, АУ31637); 2) бигуаниды (например, метформин); 3) ингибиторы альфа-глюкозидазы (например, акарбоза, миглитол); 4) тиазол-идинедионы (например, троглитазон, пиоглитазон, розиглитазон, глипизид, балаглитазон, ривоглитазон, нетоглитазон, троглитазон, энглитазон, AD 5075, Т 174, УМ 268, R 102380, NC 2100, NIP 223, NIP 221, МК 0767, сиглитазон, адаглитазон, CLX 0921, дарглитазон, CP 92768, BM 152054); 5) глюкагон-подобные пептиды (GLP) и аналоги GLP или агонисты рецептора GLP-1 (например, эксендин) или их стабилизаторы (например, ингибиторы DPP4, такие как ситаглиптин); и 6) инсулин или его аналоги или миметики (например, ЛАНТУС®).

[00480] Предусматривается, что антитело по изобретению и второй агент могут быть введены одновременно, в одной и той же композиции. Дополнительно предусмотрено, что агенты вводят в отдельной композиции и вводятся одновременно, при этом упоминается, что агенты вводят с промежутком в 30 минут один от другого.

[00481] В другом аспекте изобретения второй агент вводят перед введением композиции антитела. Перед введением указывают введение второго агента в диапазоне одной недели перед лечением антителом до 30 минут перед введением антитела. Дополнительно

предусмотрено, что второй агент вводят после введения композиции с антителом. Последующее введение обозначает введение спустя от 30 минут после лечения антителом до одной недели после введения антитела.

[00482] Дополнительно предусмотрено, что может проводиться и другая адъювантная терапия (где это необходимо). Например, пациент также может находиться на диабетической диете или плане питания, он может быть подвергнут хирургическому лечению или лучевой терапии (где это необходимо).

[00483] Очевидно, что доза может быть модифицирована в случае введения традиционных лекарственных препаратов в комбинации с препаратами по изобретению.

Способы применения

Терапевтические показания для агонистов INSR/положительных модуляторов

[00484] В другом варианте воплощения изобретение описывает способ ингибирования активности мишени путем введения мишень-специфического антитела нуждающемуся в этом пациенту. В лечебных целях может использоваться любой тип описанного здесь антитела. В типичных вариантах воплощения изобретения мишень-специфическое антитело представлено человеческим, химерным или гуманизированным антителом. В другом типичном варианте воплощения изобретения мишень имеет человеческое происхождение, и пациент представлен пациентом-человеком. С другой стороны, пациент может быть представлен млекопитающим, которое экспрессирует мишень-белок, с которым перекрестным образом связывается отдельное специфическое антитело. Антитело может быть введено млекопитающему, не являющемуся человеком, которое экспрессирует мишень-белок, с которым перекрестным образом связывается антитело (т.е. примата), в ветеринарных целях или для использования в качестве животной модели заболевания человека. Такие животные модели могут использоваться для оценки терапевтической эффективности мишень-специфических антител по изобретению.

[00485] Резистентность к инсулину описывает состояние, при котором физиологические количества инсулина не соответствуют

для выработки нормального ответа на инсулин в клетках и тканях. Резистентность к инсулину связана с целым рядом болезненных состояний и условий и присутствует примерно у 30-40% индивидуумов, не страдающих диабетом. Такие состояния и условия болезни включают, но не ограничиваются, предиабетическое состояние, метаболический синдром (также обозначаемый как синдром резистентности к инсулину), сахарный диабет 2 типа, поликистоз яичников (ПКЯ) и неалкогольный стеатоз печени (неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)) (проанализировано в Woods et al, End, Metab & Immune Disorders -Drug Targets 9: 187-198, 2009).

[00486] Предиабетическое состояние представляет собой состояние аномальной переносимости глюкозы, характеризующееся нарушением переносимости глюкозы (IGT) или нарушением уровня глюкозы натощак (IFG). Пациенты с предиабетическим состоянием имеют резистентность к инсулину и находятся под высоким риском прогрессирования к диабету 2 типа в будущем. Метаболический синдром представляет собой связанную группу признаков, которые включают, не ограничиваясь, гиперинсулинемию, аномальную переносимость глюкозы, ожирение, перераспределение жиров в абдоминальной области или верхних отделах организма, гипертензию, дисфибринолиз, а также дислипидемию, характеризующуюся высоким уровнем триглицеридов, низким уровнем ЛПВП-холестерина и небольшой плотностью частиц ЛПНП. Резистентность к инсулину была связана с каждым признаком, что указывает на то, что метаболический синдром и резистентность к инсулину связаны друг с другом. Диагноз метаболического синдрома является сильным фактором риска для развития диабета 2 типа в будущем, а также ускорению атеросклероза, приводящего к сердечным приступам, инфаркту и заболеванию периферических сосудов.

[00487] Сахарный диабет представляет собой метаболическое нарушение у людей с частотой встречаемости примерно один процент в общей популяции (Foster, D. W., Harrison's Principles of Internal Medicine, Chap. 114, pp. 661-678, 10th Ed., McGraw-Hill, New York). Заболевание проявляется в виде серии

индуцируемых гормоном метаболических нарушений, которые, в конце концов, ведут к серьезным, длительным и ослабляющим осложнениям, охватывающим несколько систем органов, включая глаза, почки, нервы и кровеносные сосуды. Патологическое заболевание характеризуется поражениями базальных мембран, видимых под электронным микроскопом. Сахарный диабет может быть разделен на два клинических синдрома – сахарный диабет 1 типа и 2 типа.

[00488] Тип 1, или инсулинозависимый сахарный диабет (ИЗСД), также обозначаемый как ювенильная форма, представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся обширной потерей бета-клеток в островках Лангерганса поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин. Т.к. эти клетки уничтожаются прогрессивным образом, количество секретируемого инсулина снижается, что, в конце концов, приводит к гипергликемии (аномально высокому уровню глюкозы в крови), когда количество секретируемого инсулина падает ниже нормальных уровней глюкозы в крови. Несмотря на то, что точный механизм запуска такого иммунного ответа не известен, пациенты с ИЗСД имеют высокие уровни антител к белкам, экспрессируемым в бета-клетках поджелудочной железы. Однако не у всех пациентов с высокими уровнями таких антител развивается ИЗСД. Диабет 1 типа характеризуется очень низким или не измеряемым уровнем инсулина в плазме с повышенным уровнем глюкагона. Независимо от существующей этиологии, большинство пациентов с диабетом 1 типа имеют циркулирующие антитела, направленные против собственных клеток поджелудочной железы, включая антитела к инсулину, к цитоплазме клеток островков Лангерганса и к ферменту декарбоксилазы глутаминовой кислоты. Иммунный ответ, направленный специфически против бета-клеток (клеток, вырабатывающих инсулин), приводит к диабету 1 типа. Используемые в настоящее время способы лечения пациентов с диабетом 1 типа включают введение инсулина, а также могут включать изменения в диете для сведения к минимуму гипергликемии, возникающей в результате нехватки естественного инсулина, что, в свою очередь, является результатом

поврежденных бета-клеток. Диета также подвергается изменению относительно введения инсулина с учетом гипогликемических эффектов гормона.

[00489] Диабет 2 типа (также обозначаемый как инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНЗСД), зрелая форма, взрослая форма) развивается в случае отсутствия нормального ответа клеток мышц, жировой ткани и печени на инсулин. Такой ненормальный ответ (обозначаемый резистентностью к инсулину) может возникнуть по причине пониженного количества рецепторов к инсулину на таких клетках или в результате дисфункции сигнальных путей в клетках, или в результате обеих причин. Бета-клетки изначально компенсируют такую резистентность к инсулину путем повышения выработки инсулина. Со временем такие клетки становятся неспособными вырабатывать количество инсулина, достаточное для поддержания нормальных уровней глюкозы, указывая на прогрессирование к диабету 2 типа. Диабет 2 типа возникает в результате комбинации генетических и приобретенных факторов риска, включая диету с высоким содержанием жиров, недостаточную физическую нагрузку и старение. Более чем 90% пациентов-диабетиков страдают от диабета 2 типа, и частота его возникновения продолжает повышаться, становясь лидирующей причиной смерти, заболеваемости и затрат на здравоохранение по всему миру (Amos et al, Diabetic Med. 14:S1-85, 1997).

[00490] Диабет 2 типа является сложным заболеванием, характеризующимся нарушениями уровня глюкозы и липидного метаболизма. Как правило, отмечаются изменения во многих метаболических параметрах, включая повышение уровней глюкозы натощак в плазме, уровней несвязанных жирных кислот и уровней триглицеридов, а также снижение соотношения ЛПВП/ЛПНП. Как уже обсуждалось выше, одной из принципиальных основополагающих причин диабета считается повышение резистентности к инсулину в периферических тканях, в частности, в мышцах и жировой ткани. Причины диабета 2 типа еще до конца не выяснены. Считается, что возникает резистентность указанных тканей к действию инсулина и снижение секреции инсулина («нарушение функции β -клеток»).

Основные ткани, отвечающие на инсулин, что важно для гомеостаза глюкозы, представлены печенью, в которой инсулин стимулирует синтез гликогена и ингибирует глюконеогенез, мышцами, в которых инсулин стимулирует усвоение глюкозы и гликоген стимулирует усвоение глюкозы и ингибирует липолиз. Таким образом, как следствие диабетического состояния, отмечаются повышенные уровни глюкозы в крови, что может привести к глюкозоопосредованной клеточной токсичности и последующим заболеваниям (нефропатии, нейропатии, ретинопатии и т.д.). Резистентность к инсулину сильно коррелирует с развитием диабета 2 типа.

[00491] В настоящее время существуют различные фармакологические способы лечения диабета 2 типа (Scheen et al, *Diabetes Care*, 22(9):1568-1577, 1999; Zangeneh et al, *Mayo Clin. Proc.* 78: 471-479, 2003; Mohler et al, *Med Res Rev* 29(1): 125-195, 2009). Они действуют посредством различных механизмов действия: 1) сульфонилмочевина (например, глимепирид, глисентид, сульфонилмочевина, АУ31637) существенно стимулирует секрецию инсулина; 2) бигуаниды (например, метформин) действуют путем способствования утилизации глюкозы, снижая выработку глюкозы в печени и уменьшая выход глюкозы из кишечника; 3) ингибиторы альфа-гликозидазы (например, акарбоза, миглитол) замедляют расщепление углеводов и последующую абсорбцию из желудка и снижают постпрандиальную гипергликемию; 4) тиазолидинедионы (например, троглитазон, пиоглитазон, розиглитазон, глипизид, балаглитазон, ривоглитазон, нетоглитазон, троглитазон, энглитазон, AD 5075, Т 174, УМ 268, R 102380, NC 2100, NIP 223, NIP 221, МК 0767, циглитазон, адаглитазон, CLX 0921, дарглитазон, CP 92768, BM 152054) повышают действие инсулина, способствуя, таким образом, утилизации глюкозы в периферических тканях; 5) глюкагон-подобные пептиды и агонисты (например, эксендин) или их стабилизаторы (например, ингибиторы DPP4, такие как ситаглиптин) усиливают стимулированную глюкозой секрецию инсулина; и 6) инсулин или его аналоги (например, LANTUS®) стимулируют утилизацию глюкозы в тканях и ингибируют выработку глюкозы в печени. Представленные выше фармакологические способы могут использоваться индивидуально

или в виде комбинированной терапии. Однако каждый способ имеет свои ограничения и нежелательные эффекты. С течением времени снижается ответ на такие агенты у большого процентного показателя субъектов с диабетом 2 типа. У 63% пациентов с диабетом 2 типа отмечается невозможность достижения глобальных уровней $HbA_{1c} < 7\%$ по представлению Американской диабетической ассоциации, и такие пациенты имеют высокий риск развития осложнений. Более того, практически всегда у пациентов отмечают прогрессирование через стадии снижения функции поджелудочной железы. Лечение инсулином обычно начинают после того, как применение диеты, упражнений и пероральных препаратов было безуспешным в соответствующем контроле уровня глюкозы в крови. Недостатками лечения инсулином являются необходимость в введении препарата, потенциальное возникновение гипогликемии и увеличение веса. Вследствие этого, все еще существует настоятельная потребность в новейших противодиабетических препаратах.

[00492] Schaffer et al. использовали способ фаговых дисплеев для идентификации серии пептидов, связывающихся с дискретными горячими точками на INSR, при этом отмечалась агонистическая или антагонистическая активность при ковалентном соединении для формирования гомодимеров или гетеродимеров (Schäffer et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100(8):4435-4439, 2003).

[00493] Дополнительный фармакологический подход в лечении диабета 2 типа заключается в использовании небольших непептидных молекул, которые могут активировать INSR или потенцировать активацию INSR инсулином (Moller, Nature 414: 821-827). Такие молекулы оказалось невозможно идентифицировать, однако две группы сообщили о результатах. L783281 (DMAQ-B1, L7) и его производное, соединение 2, являются миметиками инсулина и идентифицированы из экрана для небольших молекул, которые активируют тирозинкиназу INSR (Zhang et al, Science 284: 974-977, 1999; Qureshi et al, J. Biol. Chem. 275(47): 36590-36595, 2000). TLK16998 и TLK19780 являются сенсibilizаторами инсулина, идентифицированные по своей способности повышать

аутофосфорилирование выделенного, экспрессируемого естественным образом человеческого INSR (Manchem et al, Diabetes 50: 824-830, 2001; Pender et al, J. Biol. Chem. 277(46): 43565-43571, 2002). L783281 и TLK16998 потенцируют действие инсулина в резистентных к инсулину клетках путем действия на внутриклеточный участок β -субъединицы INSR, усиливая аутофосфорилирование β -субъединицы и последующую нисходящую передачу сигнала (Li et al, Diabetes 50: 2323-2328, 2001). Было показано, что соединение 2 и TLK16998 снижают уровни глюкозы в крови на мышинных моделях диабета при продолжительном введении высоких доз (Strowski et al, Endocrinology 145(11): 5259-5268, 2004; Manchem et al, Diabetes 50: 824-830, 2001). Однако, как оказалось, ни одно из таких соединений не было включено в клинические исследования. Ожидается, что агенты, которые направлены на домен INSR с тирозинкиназной активностью, будут иметь побочные эффекты по причине неспецифической активации гомологичных тирозинкиназных доменов в других молекулах. Внутриклеточный фрагмент β -субъединицы INSR не является подходящей мишенью для больших молекул, таких как антитела, которые не способны диффундировать в клетку.

[00494] Были идентифицированы поликлональные антитела из сыворотки пациентов с инсулинрезистентным диабетом, которые затем использовали в качестве датчиков для исследования действия инсулина. Такие аутоантитела ингибировали связывание инсулина с INSR, и двухвалентные (а не моновалентные) формы приводили к возникновению инсулиноподобных биологических эффектов при воздействии на ткани в условиях *in vitro* (Kahn et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75(9): 4209-4213, 1978; Heffetz and Zick, J. Biol. Chem. 261(2): 889-894, 1986).

[00495] Jacobs and Cuatrecasas описали два поликлональных кроличьих антитела и сообщили, что такие антитела, а также целый ряд поликлональных антител, полученных другими исследователями, были способны опосредовать различные инсулиноподобные эффекты (Jacobs and Cuatrecasas, CIBA Found. Symp. 90: 82-90, 1982).

[00496] Kull et al описали три мышинных моноклональных

антитела α IR-1, α IR-2 и α IR-3 и поликлональное антитело A410, а также их использование в исследовании иммунохимической перекрестной реакционной способности, идентификации субъединиц рецепторов инсулина и соматомедина-С (IGF-1) (Kull et al, J. Biol. Chem. 258(10): 6561-6566, 1983). Herrera et al также получили антитела (поликлональные кроличьи пептидные антитела к INSR P4 и P5) для изучения взаимодействия между рецепторами INSR и IGF-1 человека (Herrera et al, J. Biol. Chem. 261(6): 2489-2491, 1986).

[00497] Положительное модулирующее антитело, которое повышает скорость ассоциации или снижает скорость диссоциации инсулина (аналога инсулина или агониста INSR) для INSR, может привести к повышению времени связывания рецептора с инсулином (аналогом инсулина или агонистом INSR), изменению в скорости интернализации INSR и/или изменению в степени фосфорилирования сигнальных белков, активированных или деактивированных INSR. Такие изменения могут существенно изменить метаболическую и митогенную активность инсулина (аналога инсулина или агониста INSR) и степень и частоту приема доз экзогенного инсулина (аналога инсулина или агониста INSR).

[00498] Отрицательное модулирующее антитело, которое повышает скорость ассоциации или снижает скорость диссоциации инсулина (аналога инсулина или агониста INSR) для INSR, может привести к понижению времени связывания рецептора с инсулином (аналогом инсулина или агонистом INSR), изменению в скорости интернализации INSR и/или изменению в степени фосфорилирования сигнальных белков, активированных или деактивированных INSR. Такие изменения могут существенно изменить метаболическую и митогенную активность инсулина (аналога инсулина или агониста INSR) и степень и частоту приема доз экзогенного инсулина (аналога инсулина или агониста INSR).

[00499] Предусматривается, что пациенты-диабетики, получающие положительное модулирующее антитело по изобретению, будут иметь улучшения уровней глюкозы в крови, пробы на переносимость глюкозы и других параметров чувствительности к инсулину в сравнении с пациентами, не принимающими лечение.

Например, ожидается, что введение положительного модулирующего антитела по изобретению снизит повышенные уровни глюкозы в крови относительно нормальных уровней глюкозы, которые составляют примерно от 70 мг/дл до 125 мг/дл для уровней глюкозы натощак в соответствии с Американской диабетической ассоциацией. В одном варианте воплощения изобретения введение антитела по изобретению снижает уровни глюкозы в крови примерно на 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40% или более в сравнении с пациентом, не принимавшим лечение антителом.

[00500] Согласно критериям Международной организации здравоохранения и Американской диабетической ассоциации (ADA), нормальная переносимость глюкозы определяется как уровни глюкозы ниже 140 мг на дл, измеренные спустя два часа после перорального приема 75 г глюкозы. Нарушенная переносимость глюкозы определяется как уровни глюкозы, составляющие от 140 до 199 мг на дл (7,8–11,0 ммоль) спустя два часа после перорального приема 75 г глюкозы. Считается, что пациент имеет нарушенную переносимость глюкозы, если уровень глюкозы повышен (в сравнении с нормальным здоровым пациентом) спустя 2 часа, однако не слишком повышен для того, чтобы можно было диагностировать сахарный диабет 2 типа. Пациент с нарушенной переносимостью к глюкозе может иметь показатель глюкозы натощак, находящийся в норме или только незначительно повышенный. В одном варианте воплощения изобретения введение антитела по изобретению снижает уровни глюкозы в крови (спустя 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы) примерно на 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или более в сравнении с пациентом, не принимавшим лечение антителом.

[00501] ADA также рекомендует, чтобы уровень гемоглобина A1c у взрослых составлял менее чем 7%. Для детей рекомендуемый ADA уровень A1c составляет больше уровня, указанного для A1c взрослых. У детей младше 6 лет рекомендуемый уровень составляет от 7,5% до 8,5%. У детей в возрасте 6–12 лет рекомендуемый уровень составляет менее 8%, а рекомендуемый уровень для подростков 13–19 лет составляет менее 7,5%. A1c является мерой того, насколько уровни сахара в крови остаются в пределах

заданного диапазона в течение предшествующих 2-3 месяцев. (American Diabetes Association, Diabetes Care, 28(1): 186-212, 2005.) Предусматривается, что введение антитела по изобретению для лечения диабета снижает уровни A1c относительно таких уровней, отмечаемых у индивидуума, не страдающего диабетом. В одном варианте воплощения изобретения введение антитела по изобретению снижает уровни A1c у пациента по абсолютному измерению процентного показателя HbA1c, по меньшей мере, на 0,5%, 0,7%, 1,0% или 1,5%.

[00502] Бета-клетки в островках Лангерганса поджелудочной железы продуцируют и высвобождают инсулин - гормон, который контролирует уровень глюкозы в крови. Существует исходный уровень инсулина, поддерживаемый поджелудочной железой, однако он может быстро реагировать на вспьшки уровня глюкозы в крови путем высвобождения запасенного инсулина при одновременной выработке нового инсулина. Время реакции достаточно быстрое. При диабете 1 типа прогрессивная и экстенсивная потеря бета-клеток приводит к пониженным уровням секретируемого инсулина, что, в конце концов, приводит к гипергликемии (аномально высокому уровню глюкозы в крови). При диабете 2 типа бета-клетки первично компенсируют резистентность к инсулину у субъекта путем повышения выработки инсулина, однако с течением времени клетки становятся неспособными вырабатывать достаточно инсулина для поддержания нормальных уровней глюкозы. Считается, что возникает резистентность указанных тканей к действию инсулина и снижение секреции инсулина, в частности, по причине возникновения нарушения функции бета-клеток. Введение антител или полипептидов, описанных в данном изобретении, которые улучшают усвоение глюкозы и другие симптомы диабета, также полезно для улучшения функции бета-клеток у нуждающегося в этом субъекта. Такое улучшение включает, но не ограничивается, сохранение вариабельности бета-клеток или снижение метаболизма бета-клеток, повышение пролиферации бета-клеток или повышение секреции инсулина. Дополнительные способы и результаты улучшения функции бета-клеток описаны в международной заявке этого же заявителя по. WO 2010/028273.

[00503] В определенных вариантах воплощения изобретения лечение положительным модулирующим антителом или частичным агонистическим антителом приводит к улучшению одного, двух, трех или более симптомов диабета или резистентности к инсулину, выбираемых из группы, включающей повышенные уровни триглицеридов в плазме, повышенные уровни неэтерифицированного холестерина в плазме, общий уровень холестерина, повышенный уровень инсулина в плазме (характерный признак резистентности к инсулину), повышенный уровень HOMA-IR, повышенное соотношение ЛПНП/ЛПВП (или высокое соотношение общего холестерина/ЛПВП), улучшенную функцию бета-клеток, а также повышенные уровни лептина в плазме (характерный признак резистентности к лептину). В случаях, когда повышенные уровни являются характерным признаком диабета, резистентность к инсулину или повышенный риск сердечнососудистых осложнений, «улучшение» проявляется в качестве пониженного уровня, и наоборот. В контексте данного изобретения «улучшение» относится к нормализации уровня относительно уровня, отмечаемого у здоровых субъектов.

[00504] Несмотря на то, что «нормальные» уровни, определенные в ходе тестирования, варьируют в зависимости от лаборатории, и каждая лаборатория имеет свой собственный диапазон нормы, в целом, нормальные уровни триглицеридов составляют при диабете менее 150 мг/дл (пограничное значение 150-199 мг/дл); нормальные уровни холестерина составляют менее 200 мг/дл, нормальные или установленные значения соотношения ЛПНП/ЛПВП холестерина составляют примерно $<3,25$ (основываясь на <130 мг/дл установленного значения ЛПНП и >41 нг/дл установленного значения ЛПВП), нормальный или установленный диапазон для уровня инсулина натощак составляет примерно 5-20 микроЕд/мл, и нормальный или установленный диапазон лептина (обычно часто его связывают с индексом массы тела (ИМТ) или гиперинсулинемией) составляет 3-25 нг/мл, например, 3 нг/мл необходимо для нормальной метаболической функции, а 20-25 нг/мл уже характеризует наличие болезни. В некоторых вариантах воплощения изобретения лечение нормализует любой один или

несколько указанных выше симптомов, по меньшей мере, на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или более.

[00505] Поликистоз яичников (ПКЯ) является наиболее частым гинекологическим эндокринным нарушением и встречается примерно у 5-10% женщин детородного возраста. Клинические признаки включают нарушение менструации, ожирение, стерильность и гирсутизм. Резистентность к инсулину при ПКЯ возникает в результате дефекта сигнализации после связывания инсулина. Такому дефекту способствует гиперфосфорилирование INSR и субстрата рецептора инсулина (IRS)-1 серина неопределенной киназой (-ами). Отмечалось повышение митогенной сигнализации в скелетной мышце женщин с ПКЯ (Corbould et al, Diabetes 55: 751-59, 2006). Агонисты и/или положительные модуляторы связывания инсулина с INSR могут оказаться полезными в лечении и/или снижении вероятности возникновения нарушений и симптомов, относящихся к ПКЯ. Агонисты и/или положительные модуляторы связывания инсулина с INSR, которые не повышают соотношение митогенной и метаболической сигнализации, могут частично использоваться для лечения ПКЯ.

[00506] Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) является частью спектра патологий (известных как НАЖБП), варьируя от простого стеатоза (жировой инфильтрации) до НАСГ, включая цирроз и гепатоклеточную карциному (Farrell and Larter, Hepatol. 43, S99-112, 2006). Резистентность к инсулину ассоциирована с накоплением жиров в печени, и в настоящее время этот орган считают основным местом поражения у пациентов с резистентностью к инсулину. Считается, что примерно 20% всех взрослых имеет НАЖБП, и 2-3% взрослых имеют НАСГ. До трети пациентов с НАСГ в дальнейшем будет иметь развившийся цирроз. Заболевание печени является важным осложнением при диабете 2 типа.

[00507] У индивидуумов с ожирением и дислипидемией отмечается более худший показатель резистентности к инсулину, чем в средней популяции. Ожирение является хроническим заболеванием, которое в высокой степени превалирует и ассоциируется не только с социальной стигмацией, но также с пониженной продолжительностью жизни и многочисленными

медицинскими проблемами, включая нежелательное психологическое развитие, дерматологические нарушения, такие как инфекции, варикозное расширение вен, непереносимость физической нагрузки, сахарный диабет, резистентность к инсулину, гипертензию, гиперхолестеринемия и коронарную болезнь сердца (Rissanen et al., British Medical Journal, 301: 835-837, 1990). Ожирение в высокой степени коррелирует с резистентностью к инсулину и диабетом у экспериментальных животных и человека. Ожирение и резистентность к инсулину, которая обычно сопровождается гиперинсулинемией или гипергликемией, или обоими явлениями, являются основными признаками диабета 2 типа. Кроме того, диабет 2 типа ассоциирован с двух-четырежды повышенным риском заболевания коронарной артерии. Несмотря на то, что на исследование таких серьезных проблем с сердцем были потрачены десятилетия, этиология ожирения и резистентности к инсулину остается неизвестной. В тексте данной заявки описано, что положительные модулирующие антитела и частичные агонистические антитела могут снизить или замедлить увеличение веса, т.е. нормализовать увеличение веса, отмечаемое у животных с диабетом. Предусматривается, что антитела обладают таким же самым эффектом на увеличение веса у пациентов, страдающих ожирением. Также было показано, что введение положительных модулирующих антител может уменьшить или замедлить потерю веса, т.е. нормализовать потерю веса, у животных с диабетом, у которых понижена популяция бета-клеток, что часто приводит к значительной потере веса и слабости.

[00508] В некоторых вариантах воплощения изобретения предусматривается, что введение положительных модулирующих антител или частичных агонистических антител, описанных в тексте данной заявки, может снизить или замедлить увеличение веса у субъекта, по меньшей мере, на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% в сравнении с не подвергнутым лечению субъектом.

[00509] В альтернативном варианте воплощения изобретения предусматривается, что введение положительных модулирующих антител или частичных агонистических антител, описанных в

тексте данной заявки, может снизить или замедлить потерю веса у индивидуума, такого как пациент-диабетик, или индивидуума, имеющего, по меньшей мере, частичную потерю бета-клеток, по меньшей мере, на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% в сравнении с не подвергнутым лечению субъектом.

[00510] В некоторых вариантах воплощения изобретения предусматривается, что введение положительных модулирующих антител или частичных агонистических антител, описанных в тексте данной заявки, может способствовать или индуцировать потерю веса в сравнении с не подвергнутыми лечению субъектами, например, по меньшей мере, на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% в сравнении с не подвергнутым лечению субъектом.

[00511] Ингибиторы протеазы, используемые для лечения пациентов с ВИЧ, ассоциированы с развитием группы метаболических нарушений, включая резистентность к инсулину (Graham, JAIDS 25: S4-S11, 2000). Резистентность к инсулину, обусловленная ингибитором протеазы ВИЧ, может привести к гипергликемии, которая может прогрессировать к диабету и, в конце концов, к угрожающему жизни кетоацидозу. (Carr et al, Lancet 351:1881-1883, 1998). Для некоторых пациентов такие метаболические побочные эффекты существенно ограничивают использование таких поддерживающих жизнь препаратов. Murata et al (J. Biol. Chem. 275(27): 20251-54, 2000) сообщили, что, по меньшей мере, три из представленных на рынке препаратов-ингибиторов протеазы ВИЧ также ингибируют переносчик глюкозы из локализации в мембране клеток адипоцитов 3T3 L1 с последующим ингибированием усвоения глюкозы такими клетками. Такое ингибирование клеточного переноса глюкозы внутрь клеток такими ингибиторами протеазы ВИЧ соответствует повышению уровней глюкозы и липидов, отмечаемому в клинических показателях некоторых пациентов, подвергнутых лечению такими препаратами ингибиторами протеазы. Таким образом, агонисты и/или положительные модуляторы связывания инсулина с INSR могут использоваться для лечения метаболических побочных эффектов ингибиторов протеазы ВИЧ.

[00512] Резистентность к инсулину также представляет собой один из патологических признаков у пациентов с инфекцией вируса гепатита С (HCV) и играет критическую роль в развитии различных осложнений и явлений, ассоциированных с инфекцией HCV (Kawaguchi and Sata, *World J. Gastroenterol.* 16: 1943-52, 2010). Таким образом, агонисты и/или положительные модуляторы связывания инсулина с INSR могут использоваться для лечения осложнений и явлений, ассоциированных с инфекцией HCV.

[00513] Сигнализация INSR также может играть роль в других заболеваниях. Например, было указано, что сигнализация INSR/IGF-1R может играть роль в метаболизме бета-амилоида (Freude et al, *Curr. Alzheimer Res.* 6(3): 213-23, 2009). Было установлено, что активация IR является важнейшим элементом нейропротекции фоторецептора (Rajala et al, *J. Biol. Chem.* 283(28):19781-92, 2008). Было указано, что инсулиновая сигнализация способствует формированию кости (Rosen and Motyl, *Cell* 142: 198-200). Было сообщено, что лечение сенсibilizаторами инсулина улучшает функцию легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом (Kim et al, *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 14(3): 362-67, 2010).

[00514] Было описано несколько пациентов с гомозиготными мутациями гена INSR, которые вызывают синдром Донахью или лепречаунизм. Такое аутосомно-рецессивное заболевание приводит к полной дисфункции рецептора инсулина. Такие пациенты характеризуются низким расположением ушей, часто выпяченными ушами, расширенными ноздрями, утолщенными губами и замедлением роста тяжелой степени. В большинстве случаев внешний вид таких пациентов достаточно плох, и смерть возникает в течение первого года жизни. Другие мутации гена INSR вызывают менее тяжелый синдром Рабсона-Менденхолла, при котором у пациентов отмечаются аномальные зубы, гипертрофические десна и увеличение шишковидного тела. При обоих заболеваниях отмечаются колебания уровня глюкозы: после приема пищи уровень глюкозы изначально очень высокий, а затем быстро падает до аномально низких уровней (Longo et al, *Hum. Mol. Genet.* 11(12): 1465-75, 2002).

Терапевтические показания для антагонистов INSR/отрицательных модуляторов

[00515] INSR также задействован при раке. Несколько эпидемиологических исследований показали, что состояния резистентности к инсулину, характеризующейся гиперинсулинемией, ассоциированы с повышенным риском ряда злокачественных новообразований, включая карциному молочной железы, предстательной железы, толстого кишечника и почек. INSR, в частности, форма INSR-A, гиперэкспрессируется при некоторых злокачественных новообразованиях человека. Формы INSR гибридизируют с IGF-IR, который также обычно гиперэкспрессируется при раке. Гибридные рецепторы, содержащие гемидимеры INSR-A, обладают широкой специфичностью связывания, поскольку они связываются с IGF-I, а также IGF-II и инсулином. Путем связывания с гибридными рецепторами, инсулин может стимулировать специфические пути передачи сигнала IGF-IR. Таким образом, антагонисты и/или отрицательные модуляторы связывания инсулина с INSR и/или с гибридными рецепторами INSR/IGF-1R могут использоваться в качестве новейшей противораковой терапии (Belfiore Current Pharm. Design 13 (7): 671-686, 2007). Сообщалось, что INSR играет важную роль при вирус-индуцированном образовании опухоли саркомы Капоши (Rose et al, Onogene 26: 1995-2005, 2007).

[00516] Гиперинсулинемия представляет собой состояние, определяемое по аномально высоким уровням инсулина в крови. Причины гиперинсулинемии включают инсулиному и резистентность к инсулину, которые могут быть вызваны врожденной гиперинсулинемией или другими состояниями, такими как недостаточная активность, ожирение, синдром поликистоза яичников или передозировка инсулина. Инсулинома представляет собой опухоль поджелудочной железы, которая вырабатывает избыточные количества инсулина. Высокие уровни инсулина вызывают гипогликемию, или низкий уровень глюкозы (сахара) в крови. Гиперинсулинемия является наиболее частой причиной неонатальной гипогликемии в течение первых нескольких часов жизни. Лечение такого состояния часто может оказаться необходимым для предотвращения развития паралича и

неврологических последствий.

[00517] Передозировка инсулина может быть вызвана, например, следующим: введение слишком большого количества инсулина; введение правильного количества инсулина, но неправильного типа, например, инсулина кратковременного действия вместо инсулина длительного действия; введение инсулина без последующего принятия пищи; или путем преднамеренного введения избыточного количества инсулина.

[00518] В целом, гипогликемия может быть легкой степени и привести к симптомам, таким как беспокойство и голод, однако у пациентов также существует риск развития тяжелой гипогликемии, которая может вызвать припадки, кому и даже смерть. Типичные симптомы, связанные с гипогликемией и на которые жалуются пациенты, включают утомляемость, слабость, дрожь и голод. Для предотвращения симптомов по причине низкого уровня сахара в крови, большинство пациентов часто принимают пищу. У некоторых пациентов по причине низкого уровня сахара в крови могут развиваться психиатрические симптомы.

[00519] В настоящее время пациенты с инсулиномами или другими тяжелыми формами гиперинсулинемии подвергаются лечению хирургическим образом, таким как частичное иссечение поджелудочной железы, или путем введения препаратов, таких как диазоксид или соматостатин, которые в некоторых случаях снижают выработку инсулина. В некоторых случаях необходимы непрерывные инфузии глюкозы. Несмотря на то, что были описаны пептидные антагонисты INSR (Schaffer et al, BBRC 376: 380-383, 2008), лечение, снижающее эффекты циркулирующего инсулина, отсутствует. Антагонисты и/или отрицательные модуляторы связывания инсулина с INSR могут использоваться для стабилизации пациентов с инсулиномами перед проведением операции или как часть плана лечения. Антагонисты и/или отрицательные модуляторы также полезны для лечения саркомы Капоши.

[00520] Кроме того, у достаточно большого числа пациентов (25000-100000) в США, подвергнутым диализу, присутствует гипогликемия по причине почечной недостаточности (хронического

заболевания почек, хронической почечной недостаточности, хронической болезни почек, хронической недостаточности почек, установленного хронического заболевания почек), и для таких пациентов лечение антагонистами или отрицательными модуляторами INSR, описанными в тексте данной заявки, может оказаться полезным.

[00521] Антагонисты и/или отрицательные модуляторы связывания инсулина с INSR могут использоваться для лечения и/или снижения вероятности возникновения расстройств и симптомов, относящихся к гиперинсулинемии у субъекта, таких как снижение беспокойства, аномального голода, аномальной утомляемости, переедания, психиатрических симптомов, связанных с низким уровнем сахара в крови, и/или гипогликемии (включая приступ, вызванный гипогликемией, кому и смерть). Антагонисты и/или отрицательные модуляторы связывания инсулина с INSR могут использоваться для лечения различных типов существующих состояний гиперинсулинемии, таких как незидиобластоз (диффузное заболевание КАТР-Н1, фокальное заболевание КАТР-Н1 или «РНН1»), GDH-Н1 (синдром гиперинсулинизма/гипераммониемии (Н1/НА), лейцин-чувствительная гипогликемия или диазоксид-чувствительная гипогликемия), синдром дисрегуляции островковых клеток, идиопатическая гипогликемия у младенцев, персистирующая гиперинсулинемическая гипогликемия младенцев (РНН1) и врожденный гиперинсулинизм, инсулинома, передозировка инсулина, гипогликемия, вызванная почечной недостаточностью (острой или хронической) и хроническое заболевание почек, например, типа III, IV или V.

Диагностические показания для агонистов INSR/положительных модуляторов

[00522] Антитела, специфические к рецептору инсулина, использовали в качестве инструментов для диагностики диабета. Патент США No. 7732154 описывает поликлональные антитела к субъединице А рецептора инсулина (IR-A) для диагностики диабета, и сообщает, что повышенные уровни несвязанного IR-A были выявлены в сыворотке пациентов, страдающих диабетом и раком. Антитела к INSR, описанные в тексте данной заявки,

используются для измерения рецептора инсулина, например, водорастворимого рецептора А инсулина, или уровней инсулина в образце пациента для определения, являются ли уровни INSR или инсулина индикаторными факторами диабета или резистентности к инсулину у пациента. Субъект с измененными уровнями инсулина или рецептора инсулина в сравнении с приемлемыми уровнями нормы таких факторов у здорового индивидуума может находиться под риском развития диабета или резистентности к инсулину. Антитела к INSR, описанные в тексте данной заявки, также используются для измерения рецептора инсулина, например, водорастворимого рецептора А инсулина, или уровней инсулина в образце пациента для определения, являются ли уровни INSR или инсулина индикаторными факторами рака у пациента. Субъект с измененными уровнями инсулина или рецептора инсулина в сравнении с приемлемыми уровнями нормы таких факторов у здорового индивидуума может находиться под риском развития рака.

[00523] В одном варианте воплощения изобретение описывает способ диагностирования резистентности к инсулину или чувствительности к инсулину с использованием любых описанных здесь антител. В одном варианте воплощения изобретения способ включает измерение уровней инсулина или рецептора инсулина, например, водорастворимого рецептора А к инсулину, в образце, взятом у субъекта, с использованием описанного здесь антитела, при этом измененный уровень инсулина или рецептора инсулина указывает на наличие у субъекта диабета или резистентности к инсулину, или риска развития диабета, резистентности к инсулину, чувствительности к инсулину или рака, и, в некоторых случаях, включает введение лекарственного средства для лечения диабета указанному субъекту с наличием или риском развития диабета, резистентности к инсулину, чувствительности к инсулину или рака. В определенных вариантах воплощения изобретения образец представлен биологическим образцом. В некоторых вариантах воплощения изобретения биологический образец выбирают из группы, состоящей из крови, сыворотки, плазмы, мочи, выделений из сосков, цереброспинальной жидкости и биопсии опухоли. Способы измерения рецептора инсулина в образце

включают, но не ограничиваются, иммуноанализы, анализы конкурентного связывания, анализы иммунопреципитации, а также другие описанные здесь анализы.

Анализы, используемые для измерения эффектов введения модулятора

[00524] Эффекты введения положительных или отрицательных модулирующих антител субъектам измеряют в условиях *in vivo* и *in vitro*. В одном варианте воплощения изобретения предусматривается, что антитела, положительно модулирующие активность инсулина/рецептора инсулина, снижают в условиях *in vivo* уровни HbA_{1c}, холестерина, ЛПНП, триглицеридов или неэтерифицированных жирных кислот, а также ЛПВП у субъекта. Такие факторы измеряют с использованием способов, известных специалисту в данной области.

[00525] Субъекты, принимающие положительное модулирующее антитело, также могут характеризоваться снижением веса или снижением набора веса, пониженной частотой или показателем гипогликемии или явлений гипергликемии и улучшением следующих показателей: соотношение ЛПВП/ЛПНП, секреция инсулина, гликемический контроль (измерено в ходе пробы переносимости глюкозы (ППГ)), чувствительность к инсулину (измерено по пробе на переносимость инсулина (ППИ)), функция бета-клеток (измерено, например, по массе клеток, секреции инсулина, уровням С-белка), состояние покоя бета-клеток, дислипидемия.

[00526] Улучшенная резистентность к инсулину измеряется по нормализованной экспрессии любого из следующих генов в печени, жировой ткани и/или мышцах: Pck1 (PEPCK), G6pc (G6Pase), Srebf1 (SREBP-1), Gck (GK), Ppargc1a (PGC-1), Abca1 (ABC-1), Acaca (ацетил-КоА карбоксилаза), Il1b (ИЛ-1бета), Il6 (ИЛ-6), Tnf (ФНО-альфа), Ccl2 (MCP-1), Slc2a4 (GLUT4), Il-1rn (ИЛ-1ra), CD68, SAA1, SAA2, FAS (синтаза жирных кислот), Emr1 (F4/80), Irs1, Irs2. Все вышеперечисленное измеряют с использованием хорошо известных в науке способов.

[00527] Анализы *in vitro* также используют для измерения эффектов введения модулятора активности инсулина/рецептора инсулина. Ожидается, что положительные модулирующие антитела

приведут к повышению транслокации GLUT4 относительно клеточной поверхности. Способы измерения транслокации GLUT4 от внутриклеточного положения к плазматической мембране описаны, например, в патентах США No. 6632924, US 2007/0141635, US 2003/0104490 и Liu et al, Biochem. J. 418(2), 413-20 (2009). Эффекты положительных модуляторов также могут быть оценены путем анализа повышенного усвоения глюкозы печенью, жировыми и/или мышечными клетками, усиленному снижению количества глюкозы в печени, питательной среде жировых и/или мышечных клеток, а также путем измерения соотношения метаболической к митогенной сигнализации INSR (повышенной или неизменной), активации pAKT и активации pIRS-1. Также измеряют относительный наклон кривой Хилла взаимодействия инсулин/INSR. Однако некоторые кривые доза-ответ более крутые или пологие, чем стандартные кривые. Крутизна количественно оценивается по наклону кривой Хилла, также называемого угловым коэффициентом. Кривая доза-ответ со стандартным уклоном имеет уклон Хилла, равный 1,0. Более крутая кривая имеет больший угловой коэффициент, а более пологая кривая имеет меньший угловой коэффициент. Типичные анализы для анализа таких факторов описаны в Примерах.

Использование антител к INSR в качестве агентов для доставки препаратов

[00528] Антитело к INSR 83-14 было гуманизировано в целях создания «молекулярного троянского коня» для доставки белка и невирусной генной терапии для проникновения через гематоэнцефалический барьер. Связывание 83-14 приводит к быстрой интернализации INSR. Таким образом, дополнительные антитела с таким свойством или улучшенными свойствами могут использоваться для доставки препаратов к мозгу и центральной нервной системе (Boado et al, Biotech and BioEng. 96(2): 381-391; WO 04/050016).

Наборы

[00529] В качестве дополнительного аспекта, изобретение включает наборы, которые состоят из одного или нескольких соединений или композиций, упакованных таким образом, чтобы

облегчить их применение при практическом использовании способов по изобретению. В одном варианте воплощения изобретения такой набор включает описанное здесь соединение или композицию (например, композицию, включающую антитело к рецептору инсулина или антитело, специфическое к комплексу инсулин/рецептор инсулина, или такое антитело в комбинации с другим агентом), упакованные в контейнер, такой как герметичный флакон или сосуд, с этикеткой, прикрепленной к контейнеру или вложенной в упаковку, на которой описано применение соединения или композиции для практического использования способа. Преимущественно, соединение или композиция упакованы в виде дозированной лекарственной формы. Набор может дополнительно включать устройство, подходящее для введения композиции в соответствии со специфическим путем введения или для использования в анализе-скрининге. Преимущественно, набор включает этикетку, которая описывает использование композиции антитела.

[00530] Дополнительные аспекты и детали изобретения станут очевидны из следующих примеров, которые являются только иллюстративными, а не ограничивающими.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

Выделение антител к INSR из библиотек фаговых дисплеев антител

(1) Пэннинг фагов и восстановление

А. Библиотеки фаговых дисплеев нативных антител

[00531] Рецептор инсулина человека (hINSR) (R&D Systems, MN) был биотинилирован с Sulfo-NHS-LC-Biotin (Pierce, Rockford, IL) с использованием протокола производителя и 16-кратным молярным избытком реагента биотина. Биотинилирование hINSR было подтверждено поверхностным плазмонным резонансом (SPR).

[00532] Для первого этапа пэннинга фагов $1,6 \times 10^{11}$ КОЕ фаговых частиц из библиотеки фаговых дисплеев scFv (BioInvent, Lund, Sweden) было заблокировано в течение 1 часа при комнатной температуре (КТ) в 1 мл 5% молоко/ФСБ (Teknova, Hollister, CA) при осторожном перемешивании. Блокированный фаг был дважды подвергнут повторной селекции в течение 30 минут относительно

покрытых стрептавидином магнитных гранул Dynabeads® M-280 (Invitrogen Dynal AS, Oslo, Norway). Для образования комплекса биотин/hINSR/hINS, 100 пмоль биотинилированного hINSR было предварительно инкубировано с избытком (2100 пмоль) инсулина человека (hINS) (Sigma, MO), растворенного в 5% молоко/ФСБ в течение 1 часа при КТ и осторожном перемешивании. Для второго этапа пэннинга 50 пмоль биотина/hINSR использовали с 1050 пмоль hINS. Для финального этапа пэннинга 25 пмоль биотина/hINSR использовали с 525 пмоль hINS.

[00533] Раствор биотин/hINSR/hINS был инкубирован с заблокированными и покрытыми стрептавидином магнитными гранулами Dynabeads® M-280 (Invitrogen Dynal AS, Oslo, Norway) в течение 30 минут при осторожном перемешивании для иммобилизации комплекса биотин-hINSR-hINS. Отсеянный фаг был инкубирован с гранулами со стрептавидином/биотин/hINSR/hINS в течение 2 часов при КТ. Для насыщения hINSR с использованием hINS в раствор было добавлено hINS (2100 пмоль). Гранулы были промыты. В ходе первого этапа пэннинга гранулы были быстро промыты (т.е. гранулы были удалены из раствора с использованием магнита и ресуспендированы в 1 мл промывочного буфера) трижды с использованием ФСБ/0,1% ТВИН, затем трижды с использованием ФСБ. В ходе второго этапа пэннинга гранулы были быстро промыты пять раз с использованием ФСБ/0,1% ТВИН, затем было одно 5-минутное промывание (в 1 мл промывочного буфера при комнатной температуре и осторожном перемешивании) с использованием ФСБ/0,1% ТВИН, и затем пять раз с использованием ФСБ, затем одним 5-минутным промыванием в ФСБ. В течение третьего этапа пэннинга, гранулы были быстро промыты четыре раза ФСБ/0,1% ТВИН, затем два раза промыты в течение пяти минут ФСБ/0,1% ТВИН, и затем быстрое четырехкратное промывание ФСБ, затем два 5-минутных промывания ФСБ.

[00534] Фаг, связанный с hINSR/hINS, был элюирован 100 мМ триэтиламином (ТЕА) (30 минут инкубирования при КТ), который затем был нейтрализован 1 М Tris-HCl (pH 7,4). Элюированный фаг использовали для инфицирования бактериальных клеток TG1 (Stratagene, CA), и в ходе реакции OD₆₀₀ составило ~0,5. После

инфекции в течение 30 минут при 37°C без перемешивания, а также в течение 30 минут при 37°C с перемешиванием при скорости 90 об/мин, клетки были пеллетированы и ресуспендированы в среде 2YT, дополненной 100 мкг/мл ампициллина и 2% глюкозы. Ресуспендированные клетки были высеяны на чашки с агаром и 2YT, а также с 100 мкг/мл карбенициллина 2% глюкозы, с последующей инкубацией в течение ночи при 30°C.

[00535] Затем фаг был восстановлен с использованием фага-хелпера VCSM13 (New England Biolabs, MA) при кратности инфицирования (MOI) ~ 10. После инфекции фагом-хелпером при OD₆₀₀ 0,6 и 37°C в течение 30 минут без вращения и инкубации в течение 30 минут при 37°C при скорости вращения 150 об/мин, пеллеты клеток были ресуспендированы в среде 2YT, дополненной 100 мкг/мл ампициллина и 50 мкг/мл канамицина, и им дали выстоять в течение ночи при 30°C. Фаг в супернатанте был восстановлен после тщательного центрифугирования, и его использовали для следующего этапа пэннинга. Для мониторинга обогащения после селекций фага, количества введенного и полученного фага было титровано в ходе трех этапов пэннинга.

Исключение гена III и получение периплазматических экстрактов бактерий

[00536] Перед скринингом фага, полученного в ходе пэннинга клонов scFv для связывания комплекса hINSR/hINS, ген III был впервые исключен из фагемидных векторов для возможности секреции scFv. Для этого плазмидный набор мидипреп (Qiagen, Valencia, CA) пула клонов, полученного в ходе третьего этапа пэннинга, был расщеплен рестриктазой *EagI* (New England Biolabs, MA). Продукт расщепления без гена III был подвергнут аутолигированию с T4 ДНК-лигазой (New England Biolabs, MA), и его использовали для трансформации химически-компетентных клеток TOP10 *E. coli* (Invitrogen, Carlsbad, CA). Индивидуальные трансформированные колонии в 96-луночных планшетах использовали для получения бактериальных периплазматических экстрактов в соответствии со стандартными способами при объемном соотношении ледяного раствора PPB (Teknova, Hollister, CA) и дистиллята двойной перегонки (ddH₂O) 1:3, а также с использованием двух

таблеток коктейля ингибиторов протеазы (Roche, IN). Супернатант лизата был проанализирован способом ИФА, как это описано ниже.

В. Библиотеки иммунизированных фаговых дисплеев антител

[00537] Библиотека фаговых дисплеев Omniclonal™ была получена у мышей, гипериммунизированных комплексом hINSR/hINS в соответствии со способами, описанными в патенте США No. 6057098. Материал для иммунизации состоял из примерно равных молярных количеств рекомбинантного инсулина человека (номер по каталогу I9278, Sigma-Aldrich, Inc. St. Louis, MO) и рекомбинантного INSR человека (28-956) (номер по каталогу 1544-IR/CF, R&D Systems, MN). Концентрация белка в комплексе составила примерно 0,24 мг/мл. Отдельные колонии, полученные из библиотеки Omniclonal™ согласно протоколу из патента США No. 6057098, были подвергнуты скринингу на предмет активности связывания в ходе ИФА, как это описано ниже.

(2) Скрининг клонов антитела на комплексе hINSR/hINS путем ИФА

[00538] Чашки ELISA Maxisorp® (Thermo Fisher Scientific, Rochester, NY) были выдержаны в течение ночи при 4°C с 3 мкг/мл hINSR в ФСБ. Затем чашки были блокированы в течение 1 часа при КТ с 400 мкл/лунка 5% молоко/ФСБ. Для получения лунок, содержащих комплекс hINSR-hINS, 50 мкл/лунка hINS (2,1 мкМ) дали связаться с hINSR в течение 30 минут при КТ. Бактериальные периплазматические экстракты также были блокированы 5% молоко/ФСБ в течение 1 часа и затем добавлены к покрытым чашкам для ИФА (50 мкл/лунка), затем дали связаться с hINSR или комплексом hINSR/hINS на чашке для ИФА в течение 2 часов при КТ. Мышиное моноклональное антитело 83-7 к hINSR использовали в качестве положительного контроля скрининга при ИФА (Soos et al, Biochem. J. 235: 199-208, 1986). Связанные фрагменты scFv были определены с мышинным моноклональным антителом к с-мус (Roche, IN) в течение 1 часа при КТ с последующим использованием антисыворотки козы с конъюгированными антителами к HRP мыши (Thermo Scientific, Rockford, IL). После каждого этапа скринингов ИФА проводили трехкратное промывание ФСБ/0,1% ТВИН-20 (Teknova, Hollister, CA). Положительный контроль МАТ 83-7 был определен по антителу козы к HRP мыши (Thermo Scientific,

Rockford, IL) после инкубации в течение 1 часа при КТ. Цвет проявлялся при поглощении при 450 нм с 50 мкл/лунка растворимого субстрата 3,3', 5,5'-тетраметилбензидина (ТМВ) (EMD chemicals, Calbiochem, NJ) и прекращался при 1М H₂SO₄ (50 мкл/лунка).

Результаты

[00539] Скрининг ИФА бактериальных периплазматических экстрактов позволил идентифицировать множественные связывающиеся агенты с hINSR или комплексом hINSR/hINS, которые были получены в ходе селекции фага способом пэннинга. 58% (868 из 1488) клонов, выбранных из нативной библиотеки, были способны связываться с hINSR или комплексом hINSR/hINS. 43% (200 из 465) клонов, выбранных из иммунизированной библиотеки, были способны связываться с hINSR или комплексом hINSR/hINS. Периплазматические экстракты из выбранных клонов также были проанализированы способом FACS (см. Пример 2). Выбранные клоны были реформированы в виде антител IgG1 или IgG2. Вариабельные тяжелые (VH) и легкие (VL) цепи выбранных фрагментов scFv были подвергнуты ПЦР-амплификации, клонированы в векторы плазмид, содержащие константные гены антител, и трансфицированы в клетки человека 293E EBNA с использованием стандартных способов.

ПРИМЕР 2

Экран оккупации рецепторов для определения связывания антитела с INSR в присутствии или отсутствии инсулина человека

[00540] Данный пример описывает использование анализов на основе проточной цитометрии (FACS) для измерения дифференциального связывания антитела с клетками в присутствии или отсутствии инсулина человека (hINS). Антитела к рецептору инсулина (INSR) из библиотек фаговых дисплеев были подвергнуты скринингу в анализах для идентификации модуляторов связывания INS-INSR.

[00541] Клетки IM-9 были получены из Американской коллекции типовых культур (ATCC) и содержались в RPMI 1640+10% ФБС. Перед использованием в анализах, клетки были промыты в не содержащей сыворотку RPMI 1640, подсчитаны, и их концентрация была приведена к 2×10^6 клеток/мл в RPMI 1640+0,5% БСА (Sigma-

Aldrich). Клетки были культивированы в течение ночи в данной среде, и поэтому были обозначены как «бессывороточные». Такие клетки были промыты один раз и ресуспендированы при концентрации 2×10^6 клеток/мл в ФСБ, содержащем 0,5% БСА и 0,01% натрия азида (буфер FACS).

[00542] Клетки, подвергнутые действию инсулина, были ресуспендированы в буфере FACS, в который было добавлено 70 нМ инсулина человека (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Обе популяции клеток (+hINS) или (-hINS) были инкубированы при 4°C в течение 30 минут, промыты один раз буфером FACS и ресуспендированы при концентрации 2×10^6 клеток/мл в буфере FACS. Аликвоты клеток по 25 мкл были распределены по 96-луночным планшетах, смешаны с 25 мкл антитела или PPE и инкубированы на льду в течение 1 часа.

[00543] Затем клетки были промыты 1 раз в буфере FACS, и связывание антитела было определено по добавлению 25 мкл соответствующего конъюгированного с фторохромом вторичного антитела. Если первичная инкубация проводилась с PPE, содержащим антитело с тэгом мус, 25 мкл при разведении 1/1000 антитела к с-мус (Roche) было добавлено в лунки, и клетки инкубировали на льду в течение 30 минут. Затем клетки были промыты один раз в буфере FACS, и связывание антитела к с-мус было определено по добавлению антитела к IgG мыши, конъюгированного с фикоэритрином. После финальной инкубации в течение 15 минут на льду, клетки были промыты, и гранулы ресуспендированы в буфере FACS. Клетки были проанализированы с использованием FACSCAN™ (Becton-Dickinson, Milipitas, CA), и данные были проанализированы с использованием FLOWJO™ (Treestar, Ashland, OR) и Microsoft Excel™.

[00544] Такой анализ позволил определить четыре типа антитела, примеры которых представлены на Фигуре 1:

1. Антитела, которые связываются только с клетками IM-9, если они были подвергнуты воздействию инсулином человека (связывание только с комплексом INS/INSR).

2. Антитела, которые лучше связываются с клетками IM-9, если они были подвергнуты воздействию инсулином человека (связывание преимущественно с комплексом INS/INSR).

3. Антитела, которые связываются с клетками IM-9 хуже, если они были подвергнуты воздействию инсулином человека (связывание преимущественно с не включенным в комплекс INSR).

[00545] Антитела были обозначены как прогнозируемые положительные модуляторы, если соотношение антитела, связанного с комплексом INS/INSR, и антитела, связанного с не включенным в комплекс INSR, было более чем 1,3. Антитела были обозначены как прогнозируемые отрицательные модуляторы, если соотношение антитела, связанного с комплексом INS/INSR, и антитела, связанного с не включенным в комплекс INSR, было менее чем 0,6. Антитела были обозначены как прогнозируемые немодуляторы, если соотношение антитела, связанного с комплексом INS/INSR, и антитела, связанного с не включенным в комплекс INSR, было менее чем 1,1.

ПРИМЕР 3

Скрининг биотинилированного лиганда для определения эффектов антител к INSR на связывание инсулина с INSR

[00546] Данный пример описывает использование анализов на основе FACS для измерения дифференциального связывания лиганда (инсулина человека) с клетками в присутствии или отсутствии антител к INSR. Антитела к INSR из библиотек фаговых дисплеев были подвергнуты скринингу в анализах для идентификации модуляторов связывания комплекса INS/INSR.

[00547] Клетки IM9 были получены из Американской коллекции типовых культур (ATCC) и содержались в RPMI 1640+10% ФБС. Перед использованием в анализах, клетки были промыты в не содержащей сыворотку RPMI 1640, подсчитаны, и их концентрация была приведена к 2×10^6 клеток/мл в RPMI 1640+0,5% БСА (Sigma-Aldrich). Клетки были культивированы в течение ночи в данной среде, и поэтому были обозначены как «бессывороточные». Такие клетки были промыты один раз и ресуспендированы при концентрации 2×10^6 клеток/мл в ФБС, содержащем 0,5% БСА (буфер связывания).

[00548] Клетки, не содержащие сыворотку, были предварительно подвергнуты воздействию антител к INSR при комнатной температуре в течение 15 минут, а затем инкубированы

с различными концентрациями биотинилированного инсулина человека, приобретенного у R&D Systems, в течение дополнительных 30 минут при комнатной температуре. Связывание биотинилированного инсулина было выявлено путем добавления 1/100 разведения стрептавидина-фикоэритрина к данной смеси в течение дополнительных 15 минут при комнатной температуре. Затем клетки были промыты один раз буфером связывания и ресуспендированы в равных объемах в ФСБ, содержащем 0,5% БСА, 0,1% натрия азида и 2% параформальдегида. Клетки были проанализированы с использованием FACSCAN™ (Becton-Dickinson, Milipitas, CA), и данные были проанализированы с использованием FLOWJO™ (Treestar, Ashland, OR) и Microsoft Excel™.

[00549] Фигура 2 отображает связывание биотинилированного инсулина с клетками IM9 в присутствии или отсутствии антител к INSR при различных концентрациях инсулина. Антитело 83-7 усиливало связывание биотинилированного инсулина; антитело MA-20 снижало связывание биотинилированного инсулина; контрольный мышинный IgG не обладал каким-либо эффектом на связывание биотинилированного инсулина.

ПРИМЕР 4

Анализ для определения способности антител к INSR стимулировать фосфорилирование pIRS-1

[00550] Субстратные белки, которые подвергаются фосфорилированию INSR, включают белок, обозначаемый субстратом инсулинового рецептора-1 (IRS-1). Фосфорилирование IRS-1 для образования pIRS-1, в конце концов, приводит к повышению количества молекул высокоаффинного переносчика глюкозы (Glut4) на внешней мембране реагирующих на инсулин тканей, и, следовательно, к повышению захвата глюкозы из крови в эти ткани. Анализ pIRS-1 был разработан с использованием технологической платформы Luminex® (Luminex Corp., Austin, TX). Было разработано два вида анализа: (а) титрация исследуемого антитела при фиксированной концентрации инсулина; и (б) титрация инсулина при фиксированной концентрации антитела. Антитела к INSR, выбранные на основе их дифференциального связывания с включенным и не включенным в комплекс INSR, были

тестированы в ходе анализов для идентификации модуляторов сигнального комплекса INS/INSR.

Обработка клеток и лизис клеток

[00551] Клетки IM-9 были бессывороточными и были подвергнуты обработке в течение 16-20 часов путем подсчета, центрифугирования, промывания один раз в ФСБ и ресуспендирования при концентрации примерно 2×10^6 клеток/мл в RPMI +0,5% Sigma Cohn V BSA (10% маточный раствор в RPMI, стерилизация фильтрацией, хранение при 4°C).

[00552] Растворы инсулина с двукратной концентрацией (Sigma I-9278 (10 мг/мл) 1,77 мМ жидкий маточный раствор, хранение при 4°C) были приготовлены в RPMI +0,5% BSA. Стандартная титрация инсулина может включать 4-кратные серийные разведения, например: 6,25 нМ, 1,56 нМ, 0,39 нМ, 0,097 нМ, 0,024 нМ, 0,006 нМ, 0,0015 нМ, 0 нМ.

[00553] Буфер для сигнальных клеток Milliplex MAP Cell Signaling Buffer и набор для определения (Millipore, номер по каталогу 48-602) и Phospho-IRS-1 MAP Mates (Millipore, номер по каталогу 46-627) использовали для определения уровней pIRS-1 в соответствии с инструкциями производителя. Краткое описание: были подготовлены планшеты с V-образными лунками, содержащими 50 мкл/лунка 2X среды для обработки (RPMI с содержанием 0,5% BSA +/- исследуемого антитела), и в каждую лунку было добавлено 1×10^6 клеток IM-9, не содержащих сыворотку и ресуспендированных в 50 мкл RPMI+0,5% BSA. Предварительная обработка антителом проводилась в течение 15 минут до обработки инсулином, в виде: (а) общей смеси антитело/клетки при одной концентрации антитела, и такая смесь в дальнейшем вводилась в лунки, содержащие серийные разведения инсулина; или (б) путем добавления клеток непосредственно в лунки, содержащие серийные разведения антитела, и внесением инсулина при концентрации 0,1 нМ. Чашки были помещены в инкубатор при 37°C и центрифугированы при скорости 1500 об/мин при КТ в течение последних 3 минут обработки (общее время 15 минут). Супернатант был удален путем инверсии и осторожном блоттинге, а клеточные гранулы были обработаны и лизированы путем трехкратной титрации с

использованием многоканальной пипетки с 100 мкл буфера для лизиса, приготовленного в соответствии с Таблицей 4 ниже (лабильные компоненты, т.е. ингибиторы протеазы и бензоназы, были добавлены непосредственно перед использованием). Чашки были помещены на мешалку при КТ в течение 30 минут и центрифугированы при 3000 об/мин в течение 10 минут для очистки лизата и удаления любых пузырьков воздуха, которые могли возникнуть во время титрации. 50 мкл очищенного лизата было удалено и разведено в соотношении 1:1 в 50 мкл буфера для анализа-1 (АВ-1) из набора Detection Kit, подвергнуто титрации 2-3 раза для перемешивания, и 50 мкл было загружено на мембрану фильтровальной пластины сверху разведенных гранул в количестве 25 мкл/лунка (см. ниже).

[00554]

Таблица 4.

Компоненты буфера для лизиса

Буфер лизиса	10	20	30	40	50	60	100		
	лунок 1 мл	лунок 2 мл	25 лунок 2,5 мл	лунок 3 мл	лунок 4 мл	лунок 5 мл	лунок 6 мл	лунок 10 мл	
Буфер для лизиса (Millipore номер по каталогу 43-040)		1	2	2,5	3	4	5	6	10
SDS 20% маточный раствор		0,045	0,09	0,1125	0,135	0,18	0,225	0,27	0,45
MgCl 50 мМ (Invitrogen номер по каталогу Y02016)		0,02	0,04	0,05	0,06	0,08	0,1	0,12	0,2
Ингибиторы протеазы (50X) (Millipore номер по каталогу 20-201)		0,02	0,04	0,05	0,06	0,08	0,1	0,12	0,2
Бензоназа EMD 1.01697.0002 при 250 мкг/мл		0,004	0,008	0,01	0,012	0,016	0,02	0,024	0,04

[00555] Мембраны фильтровальной пластины (Millipore номер по каталогу MABVN1250) были предварительно смочены АВ-1 25 мкл/лунка. Буфер для предварительного смачивания был аспирирован из фильтровальной пластины с использованием вакуумного коллектора Millipore, при этом соблюдали осторожность, чтобы не высушить мембраны, а любая оставшаяся жидкость была пропущена через нижнюю часть фильтровальной пластины. 25 мкл суспензии гранул 1X было добавлено в каждую лунку (гранулы pIRS-1 (Millipore номер по каталогу 46-627) были

предварительно приготовлены путем разведения из концентрата 20X в буфер АВ-1, или перемешиванием и обработкой ультразвуком 3 раза в течение 5 секунд каждый).

[00556] Лунки с фильтровальной пластиной были покрыты приспособлением для заклеивания планшетов, потом покрыты алюминиевой фольгой для предотвращения воздействия света и инкубированы на планшетном шейкере (настройка 7-8 на планшетном шейкере Labline, Bellco или подобной модели) при КТ в течение 2 часов или при 4°C в течение всей ночи.

Определение с помощью Luminex

[00557] Чашки с фильтром были аспирированы, и из них было удалено дно. Гранулы, оставшиеся в лунках, были промыты 100 мкл АВ-1 и помещены на мешалку на 1-2 минуты. Чашки были аспирированы, затем был повторен этап промывания.

[00558] В каждую лунку было добавлено 25 мкл 1X биотинилированного антитела для определения, разведенного из 20X маточного раствора с буфером АВ-1, и чашки были инкубированы на мешалке при КТ в течение 1 часа. Чашки были аспирированы, и из них было удалено дно. В каждую лунку было добавлено 25 мкл 1X стрептавидина-фикоэритрина, разведенного из 25X маточного раствора с буфером АВ-1, и чашки были инкубированы на мешалке при КТ в течение 15 минут. 25 мкл буфера для амплификации (Millipore номер по каталогу 48-602) было добавлено в каждую лунку, и чашки были инкубированы на мешалке при КТ в течение дополнительных 15 минут. Чашки были аспирированы, и гранулы были ресуспендированы в 150 мкл АВ-1 и проанализированы на приборе Luminex®.

Результаты

[00559] Фигура 3 отображает результаты анализа pIRS-1, полученные после титрации инсулина в присутствии фиксированных концентраций репрезентативных исследуемых антител. MFI были нормализованы таким образом, что максимум соответствия кривой был приведен до 100%. Некоторые антитела (положительные модуляторы) смещали кривую титрации инсулина влево. Другие антитела (отрицательные модуляторы) смещали кривую титрации инсулина вправо. Отмечались различные амплитуды модуляции.

Данные на Фигуре 3 отображают антитела, приводящие до 9-кратного увеличения или до 24-кратного снижения чувствительности к инсулину.

[00560] Фигура 4 отображает репрезентативные примеры различных функциональных классов антитела на основе данных анализа pIRS-1. В каждом случае показаны результаты двух способов анализа: (i) титрация инсулина при фиксированной концентрации антитела; и (ii) титрация исследуемого антитела при фиксированной концентрации инсулина.

[00561] Фигура 5 представляет собой таблицу, отображающую значения EC50 инсулина, полученные в ходе анализа pIRS-1 в присутствии или отсутствии фиксированных концентраций различных исследуемых антител. Результаты ранжируют в соответствии с соотношением EC50 +Ab/-Ab.

ПРИМЕР 5

Измерение эффектов антител к INSR на фосфорилирование АКТ и MAPK, индуцированное INSR

[00562] INSR представляет собой тирозинкиназу, которая подвергается аутофосфорилированию после связывания инсулина, и впоследствии катализирует фосфорилирование внутриклеточных белков, таких как семейство белков субстрата рецептора к инсулину (IRS), Shc и Gab1. Каждый из таких белков служит в качестве места соединения для задействования молекул нисходящей передачи сигнала, что приводит к активации различных путей передачи сигнала, включая пути PI(3)K/АКТ и MAP киназа (MAPK). Такие пути координируют для регуляции роста клеток и их дифференциации, генной экспрессии, синтеза гликогена, белка и липидов, а также метаболизма глюкозы.

[00563] Эффекты исследуемого антитела на сигнализацию посредством комплекса INS/INSR могут измеряться путем оценки способности антитела усиливать индуцируемое инсулином фосфорилирование серина или тирозина специфических внутриклеточных белков, таких как АКТ и MAPK (ERK1/2), которые являются специфическими относительно сигнального пути INSR. Фосфорилирование таких белков может быть измерено и количественно определено с использованием

электрохемилюминесценции, вестерн-блоттинга, ИФА и других известных в науке способов.

[00564] В данном примере анализа использовали клетки СНОК1, полученные рекомбинантным образом для экспрессии INSR человека или мыши. Такие клетки содержали в питательной среде, содержащей бессывороточную среду EX-CELL 302 для клеток СНО (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 2 мМ L-глутамин и 0,4 мг/мл ГЕНЕТИЦИНА® (Invitrogen, Carlsbad, CA). Парентеральные клетки СНОК1 использовали в качестве контроля и содержали в питательной среде без ГЕНЕТИЦИНА®.

[00565] За один день до анализа клетки были промыты ФСБ, ресуспендированы в количестве 1×10^6 клеток/мл в обедненной среде, содержащей RPMI 1640 (Invitrogen), 2 мМ L-глутамин, 0,4 мг/мл ГЕНЕТИЦИНА® и 0,5% БСА, и инкубированы в течение 16-20 часов при 37°C в инкубаторе с 5% CO₂. Парентеральные клетки СНОК1 инкубировали в обедненной среде без ГЕНЕТИЦИНА®. На следующий день клетки были ресуспендированы в ФСБ с 0,5% БСА и 1×10^5 клеток были добавлены в лунки 96-луночного планшета. Исследуемое антитело было добавлено в концентрациях 0, 1 или 10 мкг/мл примерно за 10 минут до добавления инсулина. После инкубации в течение 5-60 минут при 37°C, в инкубаторе с 5% CO₂, подвергнутые обработке клетки были центрифугированы и лизированы в буфере, содержащем 20 мМ Трис-HCl (pH 7,5), 150 мМ NaCl, 1 мМ ЭДТА, 1 мМ ЭГТА, 1% Тритон X-100, 10 мМ NaF, коктейль ингибитора фосфатазы 1 и 2 (Sigma-Aldrich), и полный ингибитор мини-протеазы (Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN) в течение 1 часа с перемешиванием при 4°C. Лизаты были очищены путем центрифугирования при 485×g в течение 3 минут. Для количественной оценки фосфорилированного АКТ или МАРК, присутствующих в лизате, использовали системы анализа путем электрохемилюминесценции MesoScale Discovery Multi-spot (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD). Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения GraphPad Prism® (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA) для расчета значений EC50 на основе 4-параметрического логического уравнения.

[00566] Для исследования агонистической активности анализ проводили следующим образом. За один день до анализа клетки были промыты ФСБ, ресуспендированы в количестве 1×10^6 клеток/мл в обедненной среде, содержащей RPMI 1640 (Invitrogen), 2 mM L-глутамин, 0,4 мг/мл ГЕНЕТИЦИН® и 0,5% БСА, и инкубированы в течение 16–20 часов при 37°C в инкубаторе с 5% CO₂. Парентеральные клетки СНОК1 инкубировали в обедненной среде без ГЕНЕТИЦИНА®. На следующий день клетки были ресуспендированы в ФСБ с 0,5% БСА и 1×10^5 клеток были добавлены в лунки 96-луночного планшета. После инкубации с исследуемым антителом в течение 5–60 минут при 37°C в инкубаторе с 5% CO₂, подвергнутые обработке клетки были центрифугированы и лизированы в буфере, содержащем 20 mM Трис-НСl (рН 7,5), 150 mM NaCl, 1 mM ЭДТА, 1 mM ЭГТА, 1% Тритон X-100, 10 mM NaF, коктейль ингибитора фосфатазы 1 и 2 (Sigma-Aldrich), и полный ингибитор мини-протеазы (Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN) в течение 1 часа с перемешиванием при 4°C. Лизаты были очищены путем центрифугирования при 485 x g в течение 3 минут. Для количественной оценки фосфорилированного АКТ или МАРК, присутствующих в лизате, использовали системы анализа путем электрохемилюминесценции MesoScale Discovery Multi-spot (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, Maryland). Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения GraphPad Prism® (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA) для расчета значений EC50 на основе 4-параметрического логического уравнения.

[00567] Фигура 6 отображает результаты анализа pAKT для репрезентативных антител: (А) положительные модуляторы (повышение индуцируемой инсулином передачи сигнала); (В) положительные модуляторы с агонизмом (повышение индуцируемой инсулином передачи сигнала и повышение инсулиннезависимой передачи сигнала); (С) немодуляторы (отсутствие значительного эффекта на индуцируемую инсулином передачу сигнала); (D) агонисты (повышение передачи сигнала независимо от инсулина; модуляторная активность может присутствовать/отсутствовать); (Е) отрицательные модуляторы (снижение индуцируемой инсулином

передачи сигнала). Результаты анализа показывают, что антитела обладают функциональной перекрестной реакционной способностью, т.е. обладают эффектом на передачу сигнала, опосредованную INSR человека и мыши.

ПРИМЕР 6

Антитела к INSR обладают спектром агонистической активности

[00568] Анализ pIRS-1 из Примера 4 и анализ pAKT из Примера 5 использовали для измерения степени агонизма выбранных антител к INSR. Вместо того, чтобы использовать титрацию антител или инсулина, к анализу при отсутствии инсулина было добавлено 5 мкг/мл антитела к INSR. Анализ измерил уровень индуцируемой антителом активации сигнализации посредством INSR в отсутствие инсулина (агонизм).

[00569] Фигура 7 отображает табличные результаты для иллюстрации того, что выбранные антитела обладают спектром агонистической активности.

ПРИМЕР 7

Изменение в кооперативном эффекте связывания инсулина с INSR под воздействием положительного модулирующего антитела к INSR

[00570] Анализ pAKT из Примера 5 проводили с использованием одного из положительных модулирующих антител при различных концентрациях антитела с добавлением серийных разведений инсулина. Результаты приведены на Фигуре 8. Фигура 8А указывает реакцию на дозу при связывании INSR в присутствии различных концентраций антитела и инсулина. Фигура 8В отображает относительный уклон Хилла взаимодействия инсулин/INSR в присутствии различных концентраций антитела.

ПРИМЕР 8

Повышение усвоения глюкозы положительным модулирующим антителом к INSR

[00571] Были измерены эффекты положительного модулирующего антитела к INSR на усвоение глюкозы в адипоцитах 3T3-L1. После воздействия инсулином, INSR фосфорилируется, активируя путь передачи сигнала, который приводит к повышенному захвату глюкозы переносчиком глюкозы 4 (GLUT4) в адипоцитах (жировой ткани) или миоцитах (мышечной ткани). Измерение захвата

(усвоения) глюкозы обеспечивает релевантный анализ конечных точек чувствительности к инсулину.

[00572] Использовали анализ с ^3H -2-дезоксиглюкозой в качестве субстрата для GLUT4 (Zen-Bio, Inc., Research Triangle Park, NC). Краткое описание: преадипоциты 3T3-L1 были дифференцированы в изопланшеты с 96 лунками. После созревания, клетки были дважды промыты буфером для анализа, после чего клетки оставили в буфере для анализа на 4 часа. Клетки были подвергнуты воздействию антителом к INSR или контрольным антителом (10 мкг/мл) и серийными концентрациями инсулина, или инсулином при концентрации 0,8 нМ в течение 15 минут. Спустя 15 минут было инициировано усвоение глюкозы путем добавления коктейля ^3H -2-дезоксиглюкозы, и клетки были инкубированы при 37°C, 5% CO_2 в течение 10 минут. Спустя 10 минут клетки были промыты ФСБ, дозированы и смешаны со сцинтилляционной жидкостью. Было измерено значение числа импульсов в минуту (имп/мин). Цитохалазин В (10 мкМ) использовали в качестве отрицательного контроля.

[00573] Результаты приводятся на Фигуре 9. Фигура 9 иллюстрирует улучшения инсулинозависимого усвоения глюкозы под действием положительного модулирующего антитела. Положительное модулирующее антитело приводило примерно к 2-кратному повышению захвата ^3H -2-дезоксиглюкозы клетками 3T3-L1 в присутствии 10 мкг/мл исследуемого антитела Ab001 в сравнении только с инсулином.

[00574] Такие результаты указывают, что положительные модулирующие антитела могут использоваться для индуцирования усвоения глюкозы *in vivo* и лечения пациентов с резистентностью к инсулину.

ПРИМЕР 9

Измерение эффектов антител к INSR на снижение глюкозы в питательных средах для выращивания клеток

[00575] Снижение уровня глюкозы в питательной среде для выращивания клеток может использоваться в качестве суррогатных измерений усвоения глюкозы. Эффекты антител к INSR относительно обеднения среды с глюкозой измеряют следующим образом.

[00576] Для измерения снижения уровня глюкозы используют набор Wako autokit glucose (номер по каталогу 439-90901, Autokit C) в соответствии с указаниями производителя. Краткое описание: линии клеток CHOК1, адаптированные к сращению с DMEM +10% ФБС в 24- или 96-луночных планшетах, были высеяны в соответствующей концентрации. Перед использованием клетки были подвергнуты обеднению содержания глюкозы и сыворотки в течение ночи в 0,5% БСА DMEM (без глюкозы). Обедненная среда была аспирирована, и добавлена среда, состоящая из следующих компонентов, в присутствии и отсутствии исследуемого антитела или изотипа контрольного антитела: группа 1-4 части DMEM без глюкозы: 1 часть DMEM с высоким содержанием глюкозы (0,9 мг/мл); группа 2-4 части DMEM без глюкозы: 1 часть DMEM с высоким содержанием глюкозы (0,9 мг/мл) + инсулин. В каждой желаемой временной точке было отобрано 2 мкл образцов из каждой лунки, и добавлено 118 мкл рабочего раствора Вако. В некоторых вариантах воплощения изобретения образцы отбирают по истечении 0, 1, 2-5, 5, 10 и 24 часов. Усвоение глюкозы оценивали с использованием FLEXSTATION при поглощении 505 нм и 600 нм. Количество глюкозы определяли следующим образом: [Средний показатель для похожих образцов]/[Средний показатель для стандартов]. Число клеток подсчитывали до и после экспериментов для нормализации роста клеток.

ПРИМЕР 10

Измерение эффектов антител к INSR на баланс между митогенной и метаболической сигнализацией INSR

[00577] Сигналы INSR передаются посредством двух основных путей: (1) пути PI3 киназа/PDK1/PKB, который преимущественно регулирует метаболизм с незначительным влиянием на рост; и (2) митогенный путь Ras/ERK, который преимущественно регулирует рост клеток. Эффекты антител к INSR на баланс между митогенной и метаболической сигнализацией INSR измеряют в соответствии с представленным в науке описанием. [См., например, Jensen et al. (Vitam Horm. 80:51-75, 2009), De Meyts and Shymko, (Novartis Found. Symp. 227:46-57, 2000); и Rakatzi et al. (Diabetes 52:2227-2238, 2003)].

ПРИМЕР 11

Измерение in vivo эффектов антител к INSR

[00578] Как оказалось, антитела к INSR обладают перекрестной активностью с INSR мышцы, и такие антитела измеряют с использованием целого ряда in vivo моделей. В модели DIO C57BL/6J (B6) мыши-самцы (The Jackson Laboratory, Maine) находились на диете с высоким содержанием жиров (HFD) в течение 12 недель, в результате чего у них отмечалось ожирение, гипергликемия легкой/умеренной степени и нарушение переносимости глюкозы. Такая модель использовалась для оценки способности антител к INSR влиять на чувствительность к инсулину при строго контролируемых условиях. Такая система также позволяет проводить прямое сравнение действия и модуляции INSR при нормальных условиях в сравнении с условиями при наличии заболевания. В данном эксперименте мыши DIO или мыши B6 соответствующего возраста получали дозу антитела к INSR за 24 часа до введения предопределенной субмаксимальной дозы инсулина в ходе пробы на переносимость инсулина (ППИ). Контрольный IgG или максимальный уровень инсулина служил в качестве отрицательного и положительного контроля соответственно. Иммунный ответ на инсулин оценивается путем измерения уровня глюкозы в плазме; предполагается, что чем больше снижение уровня глюкозы в течение 60 минут, тем больше ответ на INSR. В отдельном исследовании мыши DIO или B6 получали дозу антитела за 24 часа до проведения пробы на переносимость глюкозы (ППГ). Согласно такому измерению, пониженные уровни глюкозы натощак и площадь под кривой (AUC) указывают на улучшенную чувствительность к инсулину.

[00579] Для оценки влияния антител к INSR на прогрессирование диабета 2 типа использовали две мышинные модели. Мыши ob/ob (The Jackson Laboratory, ME) характеризуются дефицитом лептина, страдают ожирением и гипергликемией только легкой степени по причине компенсаторной гиперинсулинемии. В такой модели животные получают антитела к INSR, начиная от возраста 6 недель, или розиглитазон (PPAR-гамма агонист) – агент, который, как это было показано ранее, улучшает

гликемический контроль у данных животных. Как в исследовании с DIO, гликемический контроль оценивают по ППИ и ППГ каждые 2 недели в течение 6 недель. Кроме того, по окончании исследования оценивали уровень гемоглобина A1c (HbA1c), ключевого индикатора продолжительных повышенных уровней глюкозы в плазме, и липидограмму. Во второй модели стрептозотоцина (STZ)/HFD бета-клетки поджелудочной железы мышей Swiss Albino (The Jackson Laboratory, Maine) были подвергнуты абляции посредством введения нескольких низких доз стрептозотоцина, в то время как резистентность к инсулину была индуцирована посредством диеты с высоким содержанием жиров. В этой модели животные имеют гипергликемию тяжелой степени по причине нарушения выработки инсулина поджелудочной железой, т.е. данная ситуация аналогична поздней стадии T2D (Dakshinamoorthy et al, J. Pharm. and Pharmacology 60: 1167-73 (2008)). Животные STZ/HFD подвергаются лечению и оцениваются таким же самым способом, как и мыши из модели ob/ob, для измерения эффекта антител к INSR на прогрессирование заболевания.

ПРИМЕР 12

Эффекты частичных агонистических антител к INSR на гликемический контроль у мышей DIO

[00580] В модели с индуцированным диетой ожирением (DIO) мыши C57BL/6 могут стать резистентными к инсулину спустя примерно 12-14 недель нахождения на диете с высоким содержанием жиров (HFD). Было показано, что антитела к INSR ведут себя в качестве частичных агонистов или положительных модуляторов *in vitro*, и такие антитела были оценены в данной модели для определения того, улучшают ли они чувствительность к инсулину и/или гликемический контроль *in vivo*.

[00581] Для определения того, снижают ли частичные агонистические антитела к INSR уровень глюкозы натощак, мыши DIO в возрасте 20 недель (14 недель нахождения на HFD; n =8/группа) не получали пищи в течение 5 часов, после чего им было введено внутривенно частичные агонистические антитела Ab030 и Ab037, или контрольный изотип (5 мг/кг). В дополнительных контрольных исследованиях мыши DIO были

подвергнуты действию инсулина (0,5 Ед/кг), или мыши соответствующего возраста находились на нормальной диете (ND) и получали дозу контрольного изотипа (5 мг/кг). Перед введением (время =0), и спустя 1, 2 и 4 часа после введения были отобраны образцы крови для определения содержания глюкозы. В сравнении с контрольными животными соответствующего возраста, у мышей DIO (диета HFD/контрольный изотип) отмечались повышенные уровни глюкозы в крови во временной точке 1 час, что соответствовало резистентности к инсулину у животных, находившихся на диете HFD (Фигура 10А). Введение инсулина или частичных агонистических антител приводило к статистически значимому снижению ($p < 0,05$; односторонний критерий Стьюдента) уровня глюкозы в крови (Фигура 10В). Никакое антитело не индуцировало гипогликемию в любой временной точке (определено в виде значения уровня глюкозы в крови < 36 мг/дл). Такие результаты указывают, что частичные агонистические антитела к INSR безопасно и эффективно снижают уровень глюкозы в крови натощак.

[00582] Для дополнительной оценки эффекта частичного агонистического антитела к INSR на гликемический контроль, мышам DIO в возрасте 18 недель (12 недель на диете HFD; $n = 8$ /группа) было введено интраперитонеально (и/п) Ab037 (0,1, 1,0 или 9 мг/кг) или контрольный изотип (1,0 мг/кг). В качестве дополнительного контроля контрольные мыши соответствующего возраста получали дозу контрольного изотипа (1,0 мг/кг), или животным DIO давали инсулин (0,75 Ед/кг; и/п). Проба на переносимость глюкозы (ППГ) проводилась спустя 24 часа после введения антитела (30 минут после инсулина), при этом животные не получали пищу в течение 16 часов (начиная примерно с 8 часов после введения антитела), им была введена доза глюкозы (1,0 Ед/кг), и уровень глюкозы в крови измерялся спустя 2 часа. В данном эксперименте HFD не имел какого-либо значительного влияния на уровень глюкозы натощак (Фигура 11В) или пиковое значение глюкозы после болюсного введения (Фигура 11А). Тем не менее, у мышей DIO частичное агонистическое антитело значительно снижало уровень глюкозы натощак в сравнении с контрольным изотипом при введении дозы 1,0 мг/кг или выше

(Фигура 11B) и снижало площадь под кривой (AUC) ППГ при дозе 9,0 мг/кг (Фигура 11C).

[00583] Такой результат показывает, что частичное агонистическое антитело к INSR может снижать уровень глюкозы натощак и улучшать гликемический контроль *in vivo*.

ПРИМЕР 13

Эффекты положительных модулирующих антител к INSR на гликемический контроль у мышей DIO

[00584] Для определения способности положительного модулирующего антитела к INSR улучшать чувствительность к инсулину *in vivo*, мышам DIO в возрасте 18 недель ($n=8$ /группа) были выполнены и/п инъекции Ab001 (положительного модулятора) (0,1, 1,0 или 10 мг/кг), частичного агонистического антитела (Ab037) (10 мг/кг) или контрольного изотипа (1,0 мг/кг). Мыши соответствующего возраста, находящиеся на диете ND, получали дозу контрольного изотипа (1,0 мг/кг), и служили в качестве дополнительного контроля (Фигура 12A). Спустя 24 часа, была выполнена проба на переносимость инсулина (ППИ) путем введения инсулина (0,5 Ед/кг) через 5 часов нахождения без еды и мониторинга уровней глюкозы в крови по истечении 2 часов. HFD не оказывала существенного влияния на уровень глюкозы натощак (Фигура 12B) или ППИ AUC (Фигура 12C) относительно нормальной диеты, и ни введение частичного агонистического антитела (Ab037), ни введение положительного модулирующего антитела (Ab001) не привело к статистически значимому снижению AUC ППИ относительно животных DIO, подвергнутых лечению контрольным изотипом (Фигура 12C). Частичное агонистическое антитело Ab037, существенно снижало уровень глюкозы натощак, в то время как положительное модулирующее антитело Ab001 индуцировало не статистически значимые, дозо-зависимые тенденции относительно снижения уровня глюкозы натощак.

[00585] На следующей неделе проводили ППГ на тех же самых животных после введения дополнительной дозы антитела (Фигура 13A). В данном исследовании HFD привела к статистически незначимому повышению уровня глюкозы натощак (Фигура 13B) и AUC ППГ (Фигура 13C) в сравнении с контрольными животными. В

сравнении с мышами DIO, подвергнутыми лечению контрольным изотипом, частичное агонистическое антитело и положительное модулирующее антитело существенно снижало уровень глюкозы натощак при всех исследуемых дозах. Кроме того, частичное агонистическое антитело и положительное модулирующее антитело существенно снижало AUC ППГ при дозе 10 мг/кг в сравнении с контрольным изотипом.

[00586] Эффект Ab001 и Ab037 на липидограммы был исследован путем воздействия на мышей DIO в возрасте 18 недель антителом и/п два раза в неделю (BIW) (10 мг/кг; n=5/группа) в течение 12 недель. В данном эксперименте в уровне глюкозы натощак, ППГ и ППИ отмечалась эффективность, подобная эффективности, установленной в ходе двухнедельного исследования (как это описано выше). По окончании исследования была собрана плазма для измерения липидов с использованием стандартных и основанных на ИФА способов. Относительно контрольного изотипа, Ab001 и Ab037 снижали уровень триглицеридов натощак и уровни общего холестерина у мышей DIO ($p < 0,05$; Фигура 14А и 14В), указывая на то, что такие антитела способны улучшать дисрегуляцию липидов, ассоциированную с резистентностью к инсулину.

[00587] Два дополнительных положительных модулирующих антитела к INSR были оценены на предмет улучшения гликемических параметров *in vivo* с использованием мышей DIO в возрасте 18 недель (n=10/группа). В данном исследовании положительные модулирующие антитела Ab083 и Ab085 были сопоставлены относительно Ab001 и Ab037 и контрольного изотипа антитела. Группа с нормальным питанием и соответствующего возраста была подвергнута лечению контрольным изотипом антитела, служащим в качестве дополнительного контроля. Все антитела вводили в дозе 10 мг/кг и/п BIW. Один день спустя после введения третьей дозы антитела, был измерен уровень глюкозы в крови натощак и выполнена ППГ. Гликемический контроль был существенно нарушен у мышей DIO, подвергнутых лечению контрольным изотипом, в сравнении с животными, находящимися на ND, соответствующего возраста, как это отражено по оценке динамики ППГ и

соответствующему определению AUC (Фигура 15А и 15В). В данном эксперименте Ab037 и Ab083 улучшили AUC до уровней, не отличающихся от нормы ($p < 0,05$ относительно HFD/контрольного изотипа), в то время как Ab001 не приводил к значительным улучшениям. Подобным образом, относительно уровня глюкозы натощак, значительная разница отмечалась между мышами DIO, которым вводили контрольный изотип, и мышами соответствующего возраста, находящимися на диете ND, и Ab037 и Ab001 обладали статистически значимыми эффектами нормализации ($p < 0,05$; Фигура 15С). Ab083 приводило к небольшому, статистически незначимому улучшению уровня глюкозы натощак, в то время как Ab085 не приводило к какому-либо улучшению в данном параметре.

[00588] Другая мера эффектов антител к INSR на *in vivo* функцию представляет собой оценку модели гомеостаза-резистентности к инсулину (НОМА-IR). НОМА-IR представляет собой математическую формулу, основанную на уровне глюкозы в плазме натощак и уровне инсулина в плазме натощак, которая была разработана в качестве суррогатного измерения чувствительности к инсулину *in vivo*. $\text{НОМА-IR} = \text{уровень инсулина в плазме натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{уровень глюкозы в плазме натощак (моль/л)} / 22,5$, или используют другую формулу: $\text{Инсулин (нг/мл)} \times \text{Глюкоза (ммМ)}$, при использовании коэффициента перевода 22,5. Примеры НОМА-IR описаны в Owyang et al, *Endocrinology* 151:2515-27, 2010 и Matthews et al, *Diabetologia*. 28:412-9, 1985.

[00589] Спустя 4 недели после приема дозы, были оценены уровни глюкозы в плазме, инсулина и липидов в плазме. В этой временной точке Ab083 и Ab037 снижали уровень глюкозы в плазме, в то время как Ab083 и Ab085 снижали уровень инсулина ($p < 0,05$; Фигуры 16А и 16В). Такие эффекты были транспонированы на улучшенную чувствительность к инсулину в данной модели резистентности к инсулину для Ab083 и Ab085, как это определено по НОМА-IR ($p < 0,05$; Фигура 16С). Относительно липидов: Ab085 существенно улучшало только показатели триглицеридов ($p < 0,05$; Фигура 16D), в то время как Ab083 и Ab037 существенно снижали уровень общего, неэтерифицированного и ЛПНП холестерина ($p < 0,05$; Фигура 16Е-Г). Последние два антитела также улучшали

соотношение ЛПНП/ЛПВП холестерина (Фигура 16H). Ab001 существенно снижало уровни общего и ЛПНП холестерина.

[00590] Удивительно, но все четыре антитела снижали набор веса у мышей DIO относительно контрольного изотипа в течение 3 недель лечения, без снижения массы тела ниже исходного значения (Фигура 17A и 17B). Такие результаты показывают, что положительное модулирующее антитело Ab083 и агонистическое антитело Ab037 исправляют нарушенную переносимость глюкозы у мышей DIO, при этом модулирующие антитела Ab083 и Ab085 улучшают чувствительность к инсулину, и можно предположить, что все четыре антитела обладают способностью снижать вес, набранный в результате нахождения на HFD.

[00591] Такие результаты указывают, что частичные агонистические и положительные модулирующие антитела, специфичные к INSR, улучшают гликемический контроль у субъектов, страдающих диабетом.

ПРИМЕР 14

Эффекты частичных агонистических и положительных модулирующих антител к INSR на гликемический контроль и заболевание у мышей db/db

[00592] Мыши, гомозиготные относительно спонтанного аллеля *Lep^{db}*, ответственного за недостаточную функцию рецептора лептина, стали прогрессивным образом резистентными к инсулину, и ожирение возникло в возрасте от трех до четырех недель. У таких мышей уровни инсулинов повышаются до возраста 8-10 недель, когда животные приобретают тяжелую степень резистентности к инсулину и становятся гиперинсулинемическими. Тем не менее, такое генетическое основание приводит к неконтролируемой гипергликемии, что приводит к дисфункции бета-клеток поджелудочной железы по истечении периода 10 недель и, в конце концов, к гибели бета-клеток. Было показано, что антитела к INSR ведут себя в качестве частичных агонистов или положительных модуляторов *in vitro*, и такие антитела были оценены в данной модели для определения того, улучшают ли они чувствительность к инсулину, гликемический контроль и/или прогрессирование заболевания *in vivo*.

[00593] Мышей db/db использовали для оценки активности Ab001 и Ab037 при наличии прогрессирующей резистентности к инсулину и дисфункции бета-клеток в комбинации с ожирением тяжелой степени. В данном эксперименте Ab001 (1 мг/кг или 10 мг/кг), Ab037 (10 мг/кг) или контрольный изотип антитела (1 мг/кг или 10 мг/кг) вводили и/п, В1W мышам db/db в возрасте 5 недель (n=10/группа). В качестве дополнительного контроля группа гетерозиготных однопометных детенышей соответствующего возраста с обычно нормальным фенотипом получала дозу 10 мг/кг контрольного изотипа антитела. Как и в модели DIO, набор веса был существенно снижен у животных, принимавших 10 мг/кг Ab001 или Ab037, в сравнении с мышами, принимавшими контрольный изотип, в течение первых пяти недель лечения ($p < 0,05$; Фигура 18А и 18С). Важно, что спустя 5 недель лечения, что соответствует возрасту 10 недель, когда мыши db/db обычно начинают терять вес в результате снижения количества бета-клеток поджелудочной железы, оба антитела снижали потерю веса ($p < 0,05$; Фигура 18В и 18D). Спустя 10 недель лечения, лечение Ab001 или Ab037 в дозе 10 мг/кг существенно улучшало наблюдаемый уровень глюкозы в крови натощак в сравнении с соответствующими группами, принимавшими контрольный изотип ($p < 0,05$; Фигура 19А). Кроме того, в данной временной точке значение HbA1c было существенно снижено в группе приема 1 мг/кг Ab001, и также было снижено, в меньшей, степени в группе 10 мг/кг Ab001 ($p < 0,05$; Фигура 19В).

[00594] Уровни инсулина и липидов в плазме были оценены спустя 14 недель приема доз. К этому времени Ab001 (10 мг/кг) и Ab037 повышали уровень циркулирующего инсулина в возрасте (примерно 20 недель), при котором у таких животных прогнозируется дисфункция бета-клеток поджелудочной железы ($p < 0,05$; Фигура 20А), что указывает на то, что оба МАТ способны восстанавливать выработку инсулина у инсулинопенических животных. Кроме того, Ab001 (10 мг/кг) существенно снижал уровни триглицеридов в плазме, общего холестерина, ЛПНП холестерина, неэтерифицированного холестерина и соотношения ЛПНП/ЛПВП холестерина ($p < 0,05$; Фигура 20В-Ф). Значительное

снижение уровня незатерифицированного холестерина и тенденция относительно понижения уровня триглицеридов отмечалась в плазме животных, принимавших Ab037 ($p < 0,05$ и $p = 0,08$ соответственно; Фигура 20B и 20C).

[00595] Интересно, что снижение набора веса возникает рано, когда животные все еще остаются резистентными к инсулину, но серьезного снижения количества бета-клеток не ожидается, как в модели DIO. Однако в данном эксперименте индуцированные Ab001 изменения в гликемическом контроле и гликозилированном гемоглобине возникали только в течение поздней фазы, когда прогнозировалась дисфункция бета-клеток. Более того, во время данного периода оба антитела снижали патологическую потерю веса. Не будучи привязанным к какой-либо теории, такой результат указывает, что антитело к INSR влияет на вес и гликемический контроль, что может возникнуть в тандеме, но являются отдельными эффектами. Такие данные указывают, что Ab001 способно нормализовать вес, улучшая гликемический контроль и частично корректируя дислипидемию при условиях комбинированной резистентности к инсулину и снижения количества бета-клеток.

[00596] Для оценки активности антител в условиях тяжелой резистентности к инсулину и инсулинопении, мыши db/db в возрасте 10 недель, у которых, как ожидалось, должна была проявиться прогрессирующая дисфункция бета-клеток поджелудочной железы, получали Ab001, Ab037, Ab083, Ab085 или контрольный изотип антитела в дозе 10 мг/кг, и/п, VIW в течение 8 недель. Уровни глюкозы в крови натощак измеряли еженедельно в течение всего исследования. В данном исследовании Ab085 существенно снижало уровень глюкозы в крови натощак в сравнении с контрольным изотипом ($p < 0,05$; Фигура 21). Это указывает на то, что Ab085 улучшает состояние заболевания в условиях резистентности к инсулину и гипоинсулинемии.

[00597] Два дополнительных положительных модулирующих антитела к INSR были оценены на предмет улучшения резистентности к инсулину у мышей db/db в возрасте 5 недель, у которых ожидалось проявление резистентности к инсулину тяжелой

степени. Мыши получали Ab001, Ab037, Ab083, Ab085 или контрольный изотип антитела в дозе 10 мг/кг, и/п, ВІW в течение 4 недель для оценки эффекта антитела на резистентность к инсулину до возникновения дисфункции бета-клеток. По окончании исследования были измерены уровни глюкозы в плазме натощак и уровни инсулина в плазме натощак, и рассчитано значение HOMA-IR. В данном исследовании Ab083 и Ab085 существенно улучшали резистентность к инсулину в сравнении с контрольным изотипом ($p < 0,05$; Фигура 22), указывая, что такие антитела улучшают резистентность к инсулину в данной модели диабета.

ПРИМЕР 15

Эффекты частичных агонистических и положительных модулирующих антител к INSR на гликемический контроль и заболевание у мышей

MLDS/HFD

[00598] В модели приема множественных низких доз стрептозотоцина (MLDS)/HFD резистентность к инсулину достигается путем нахождения мышей ICR в возрасте 6 недель на диете HFD (40 ккал%жиры) в течение 4 недель, и в течение данного периода для частичной абляции функции бета-клеток мышам было введено и/п 5 суточных доз стрептозотоцина (40 мг/кг, во время третьей недели). Было показано, что антитела к INSR ведут себя в качестве частичных агонистов или положительных модуляторов *in vitro*, и такие антитела были оценены в данной модели для определения того, улучшают ли они чувствительность к инсулину, гликемический контроль и/или прогрессирование заболевания *in vivo*.

[00599] Для оценки эффекта Ab001 и Ab037 на заболевание в данной модели комбинированной резистентности к инсулину и дисфункции бета-клеток, мыши MLDS/HFD ($n=10$ /группа) принимали дозу Ab001, Ab037 или контрольного изотипа 10 мг/кг и/п, ВІW в течение 6 недель. Спустя одну неделю после первой дозы, у мышей, принимавших контрольный изотип, отмечалось трехкратное повышение уровня глюкозы натощак в сравнении с соответствующими здоровыми животными, что подтверждает достижения диабетического фенотипа. На тот момент была проведена ППГ, которая выявила значительные улучшения в гликемическом контроле для Ab001 и

Ab037 ($p < 0,05$; Фигура 23А и 23В). Уровень глюкозы в крови натощак также был существенно снижен в группе мышей, принимавших Ab037 ($p < 0,05$), в то время как для Ab001 какого-либо значимого изменения не отмечалось (Фигура 23С). Спустя одну неделю был оценен уровень глюкозы после приема пищи. Подобно уровню глюкозы натощак, заболевание у мышей MLDS/HFD проявлялось по существенному повышению уровня глюкозы после приема пищи, который был улучшен Ab037 ($p < 0,05$; Фигура 24А). В соответствии с такими улучшениями в ППГ и уровнях глюкозы после приема пищи/натощак, Ab037 снижало HbA1c примерно на 1,5% спустя 6 недель приема дозы ($p < 0,05$; Фигура 24В). Окончательный анализ исследования плазмы выявил, что лечение Ab037 привело к статистически значимой нормализации уровня инсулина в плазме и меньшему снижению соотношения ЛПНП/ЛПВП холестерина, в то время как Ab001 существенно улучшил уровни лептина в плазме, с похожим, но меньшим, корректирующим влиянием на уровень инсулина в плазме ($p < 0,05$; Фигура 25А-С). Такая модель не соответствует существующему и связанному с заболеванием изменению в весе, наблюдаемому в модели db/db, и антитела Ab001 и Ab037 не влияли на массу тела в такой модели (Фигура 26), что указывает на то, что снижение набора веса, отмечаемое для таких антител, в других моделях *in vivo* не было неспецифическим эффектом. Такие данные показывают, что Ab037 улучшает множественные проявления заболевания у мышей MLDS/HFD, в то время как Ab001 также корректирует некоторые параметры нарушенного гликемического контроля в данной модели.

[00600] Два дополнительных положительных модулирующих антитела к INSR были оценены на предмет улучшения гликемических параметров *in vivo*. Мыши MLDS/HFD ($n=10$ /группа) принимали Ab001, Ab037, Ab083, Ab085 или контрольный изотип антитела в дозе 10 мг/кг, и/п, ВІW в течение 6 недель. Спустя 3 недели лечения была проведена ППГ, которая выявила, что Ab037 и Ab083 полностью нормализовали гликемический контроль в сравнении с контрольным изотипом ($p < 0,05$; Фигура 27А и 27В). Уровень глюкозы в крови натощак также был существенно снижен в группе мышей, принимавших Ab037 или Ab083 в течение периода

исследования 6 недель ($p < 0,05$), в то время как для Ab001 или Ab085 какого-либо значимого изменения не отмечалось (Фигура 28). По окончании исследования были оценены уровни липидов в плазме. Ab083 существенно улучшало уровни триглицеридов в плазме, неэтерифицированного холестерина, общего холестерина, ЛПНП холестерина, соотношения ЛПНП/ЛПВП холестерина и свободных жирных кислот ($p < 0,05$; Фигура 29A-F). Кроме того, Ab001 существенно снижает уровень общего, ЛПНП и неэтерифицированного холестерина, а также соотношения ЛПНП/ЛПВП холестерина. Ab037 улучшало уровень ЛПНП холестерина, неэтерифицированного холестерина, соотношение ЛПНП/ЛПВП холестерина и несвязанных жирных кислот. В данном эксперименте Ab085 существенно снижало только уровень несвязанных жирных кислот. В соответствии с наблюдаемыми улучшениями при ППГ и уровне глюкозы натощак, Ab037 и Ab083 существенно снижали HbA1c спустя 6 недель приема дозы ($p < 0,05$; Фигура 30). Кроме того, Ab001 и Ab085, обладающие меньшим эффектом на уровень глюкозы натощак и переносимость глюкозы, улучшали определенные липидные параметры и также снижали HbA1c. Как и в предыдущем эксперименте, ни одно из МАТ существенно не влияло на массу тела в данной модели, за исключением Ab085, при этом масса тела была снижена в течение первых 3 недель приема дозы (Фигура 31). Такие данные показывают, что все четыре исследуемых антитела улучшали множественные проявления заболевания у мышей MLDS/HFD без влияния на массу тела в данной нейтральной модели массы тела.

ПРИМЕР 16

Эффекты 24-часового введения частичных агонистических и положительных модулирующих антител к INSR на фосфорилирование INSR in vivo

[00601] Повышение фосфорилирования тирозина INSR в инсулин-чувствительных тканях, таких как печень и мышцы, путем кратковременного введения антител к INSR подтверждает, что антитела подлежат биоразрушению и способны действовать подобным образом на INSR in vivo, как это отмечается in vitro. В данном эксперименте антитела к INSR, идентифицированные как частичные агонистические или положительные модуляторы in vitro, вводили в

течение 24 часов мышам-самцам C56BL/6 и оценивали на предмет их эффекта на базальное и инсулин-индуцированное фосфорилирование INSR в печени и мышцах.

[00602] Для определения повышения фосфорилирования INSR частичными агонистическими или положительными модулирующими антителами к INSR в печени и мышцах, мышам-самцам C56BL/6 в возрасте 10 недель (n=3) вводили антитела к INSR или контрольный изотип антитела (10 мг/кг) в течение 24 часов, и эффекты на фосфорилирование тирозина INSR в печени и мышцах были определены путем ИФА у мышей, которым вводили инсулин болюсно (1 Ед/кг) или ФСБ в течение 10 минут. Концентрации фосфорилированного INSR были нормализованы к общим концентрациям рецептора инсулина и выражены в виде процентов.

[00603] Экзогенный инсулин (1 Ед/кг) существенно не увеличивал фосфорилирование INSR у контрольных животных (несмотря на наличие положительной тенденции) в печени или мышцах (Фигуры 32А, В). Однако в печени значительные повышения в стимулированном инсулином фосфорилировании INSR отмечались у мышей, принимавших Ab083 и Ab037 ($p < 0,05$), а у мышей, принимавших Ab085, отмечались околосignимые улучшения ($p = 0,07$; Фигура 32А). Такой результат указывает, что частичные агонистические и положительные модулирующие антитела способны повышать ответ на инсулин *in vivo*. Интересно, что в печени Ab083 существенно повышало фосфорилирование INSR даже в базальном состоянии (неэкзогенный инсулин), что указывает на то, что Ab083 способно сенсibilизировать ответ на инсулин даже в присутствии низких уровней эндогенного инсулина натощак.

[00604] Наиболее заметные эффекты частичных агонистических и положительных модулирующих антител к INSR отмечались в мышцах. В то время как все три антитела к INSR положительно модулировали сигнализацию инсулина у мышей, которым инсулин вводили болюсно, Ab083 и, в большей степени, Ab085 также сенсibilизировали сигнализацию INSR в мышцах относительно уровней эндогенного инсулина натощак при сравнении с контрольными животными (Фигура 32В).

[00605] Такие результаты указывают, что частичные

агонистические и положительные модулирующие антитела к INSR улучшают ответ на опосредованную инсулином сигнализацию в печени и мышцах *in vivo*. Относительно эффектов Ab037, антитела Ab083 и Ab085 сенсibiliзируют INSR при относительно низких концентрациях инсулина.

ПРИМЕР 17

Выделение антител к INSR из дополнительных библиотек фаговых дисплеев антител

[00606] Дополнительные библиотеки нативных антител были подвергнуты скринингу на антитела, специфические к INSR.

(1) Пэннинг фагов и восстановление

[00607] Рецептор инсулина человека (hINSR) (R&D Systems, Minneapolis, MN) был биотинилирован, как это описано в Примере 1, и использован для пэннинга дополнительных библиотек фаговых дисплеев нативных антител.

A. Библиотека scFv

[00608] Нативная библиотека scFv: для первого этапа пэннинга фага, $4,5 \times 10^{12}$ КОЕ фаговых частиц из библиотеки дисплея фага лямбда scFv или $4,12 \times 10^{12}$ КОЕ фаговых частиц из библиотеки дисплея фага каппа scFv (XOMA LLC, Berkeley, CA) были блокированы в течение 1 часа при комнатной температуре (КТ) в 1 мл 5% молоко/ФСБ (Teknova, Hollister, CA) с осторожным перемешиванием. Было проведено два отдельных пэннинга: для scFv-каппа и scFv-лямбда. Блокированный фаг был дважды подвергнут повторной селекции в течение 30 минут относительно покрытых стрептавидином магнитных гранул Dynabeads® M-280 (Invitrogen Dynal AS, Oslo, Norway). Для образования комплекса биотин/hINSR/hINS, 103 пмоль биотинилированного hINSR было предварительно инкубировано с избытком (2100 пмоль) инсулина человека (hINS) (Sigma, St Louis, MO), растворенного в 5% молоко/ФСБ в течение 1 часа при КТ и осторожном перемешивании. Для второго этапа пэннинга 50 пмоль биотина/hINSR использовали с 1050 пмоль hINS. Для финального этапа пэннинга 25 пмоль биотина/hINSR использовали с 525 пмоль hINS.

B. Библиотека Fab

[00609] Нативная библиотека Fab: для первого этапа

фагового пэннинга $1,2 \times 10^{13}$ КОЕ фаговых частиц или $1,8 \times 10^{13}$ КОЕ фаговых частиц из двух различных библиотек Fab лямбда (ХОМА LLC, Berkeley, CA), или $7,2 \times 10^{12}$ КОЕ фаговых частиц или $1,8 \times 10^{13}$ КОЕ фаговых частиц из двух различных библиотек Fab каппа (ХОМА LLC, Berkeley, CA) были блокированы в течение 1 часа при комнатной температуре (КТ) в 1 мл 5% молоко/ФСБ (Teknova, Hollister, CA) при осторожном перемешивании. Было выполнено четыре отдельных пэннинга. Блокированный фаг был дважды подвергнут повторной селекции в течение 30 минут относительно покрытых стрептавидином магнитных гранул Dynabeads® M-280 (Invitrogen Dynal AS, Oslo, Norway). Для образования комплекса биотин/hINSR/hINS, 103 пмоль биотинилированного hINSR было предварительно инкубировано с избытком (2100 пмоль) инсулина человека (hINS) (Sigma, St. Louis, MO), растворенного в 5% молоко/ФСБ в течение 1 часа при КТ и осторожном перемешивании. Для второго этапа пэннинга 50 пмоль биотина/hINSR использовали с 1050 пмоль hINS. Для финального этапа пэннинга 25 пмоль биотина/hINSR использовали с 525 пмоль hINS.

[00610] Раствор биотин/hINSR/hINS был инкубирован с блокированными и покрытыми стрептавидином магнитными гранулами Dynabeads® M-280 (Invitrogen Dynal AS, Oslo, Norway) в течение 30 минут при осторожном перемешивании для иммобилизации комплекса биотин/hINSR/hINS. Отсеянный фаг был инкубирован с гранулами со стрептавидином/биотин/hINSR/hINS в течение 2 часов при КТ. Для насыщения hINSR с использованием hINS, в раствор было добавлено hINS (2100 пмоль). Гранулы были промыты. В ходе первого этапа пэннинга гранулы были быстро промыты (т.е. гранулы были удалены из раствора с использованием магнита и ресуспендированы в 1 мл промывочного буфера) трижды с использованием 0,5% молока/ФСБ/0,1% ТВИН, затем трижды промыты с использованием 0,5% молоко/ФСБ с последующей одной быстрой промывкой ФСБ. В ходе второго этапа пэннинга гранулы были быстро промыты пять раз с использованием 0,5% молоко/ФСБ/0,1% ТВИН, затем было одно 5-минутное промывание (в 1 мл промывочного буфера при комнатной температуре и осторожном перемешивании) с использованием 0,5% молоко/ФСБ/0,1% ТВИН, и

затем пять раз с использованием 0,5% молоко/ФСБ, затем одним 5-минутным промыванием в 0,5% молоко/ФСБ с последующей одной быстрой промывкой ФСБ. В течение третьего этапа пэннинга, гранулы были быстро промыты четыре раза 0,5% молоко/ФСБ/0,1% ТВИН, затем два раза промыты в течение пяти минут 0,5% молоко/ФСБ/0,1% ТВИН, и затем быстрое четырехкратное промывание 0,5% молоко/ФСБ, затем два 5-минутных промывания 0,5% молоко/ФСБ с последующей одной быстрой промывкой ФСБ.

С. Элюирование и восстановление

[00611] Фаг, связанный с гранулами hINSR/hINS-стрептавидин был элюирован с 0,5 мл 100 мМ триэтиламина (ТЭА) в течение 30 минут при КТ и осторожном перемешивании. Гранулы были разделены от элюата. Элюат был удален и нейтрализован с 0,5 мл 1М Трис-НСl (рН 7,4). Гранулы были нейтрализованы с 1 мл 1М Трис-НСl (рН 7,4). Элюированный фаг из гранул или элюата использовали отдельным образом для инфицирования бактериальных клеток TG1 (Stratagene, La Jolla, CA), и в ходе реакции OD₆₀₀ составило ~0,5. После инфекции в течение 30 минут при 37°C без перемешивания, а также в течение 30 минут при 37°C с перемешиванием при скорости 90 об/мин, клетки были пеллетированы и ресуспендированы в среде 2YT, дополненной 100 мкг/мл карбенициллина и 2% глюкозы. Ресуспендированные клетки были высеяны на чашки с агаром и 2YT, а также с 100 мкг/мл карбенициллина и 2% глюкозы, с последующей инкубацией в течение ночи при 30°C.

[00612] Затем фаг был восстановлен с использованием фага-хелпера M13K07 (New England Biolabs, MA) при кратности инфицирования (MOI) ~20. После инфекции фагом-хелпером клеток TG1 при OD₆₀₀ 0,5 и 37°C в течение 30 минут без перемешивания и инкубации в течение 30 минут при 37°C при скорости вращения 100 об/мин, пеллеты клеток были ресуспендированы в среде 2YT, дополненной 100 мкг/мл карбенициллина и 50 мкг/мл канамицина, и дали выстоять в течение ночи при 25°C и скорости вращения 250 об/мин. Фаг в супернатанте был восстановлен после тщательного центрифугирования и использован для следующего этапа пэннинга. Для мониторинга обогащения после селекций фага, количество

введенного и полученного фага было титровано в ходе трех этапов пэннинга.

(2) *Скрининг FACS клонов антитела с использованием комплекса INSR/hINS человека или INSR/hINS мыши*

[00613] Индивидуальные колонии были собраны и выращены в 96-луночных планшетах, и затем их использовали для получения бактериальных периплазматических экстрактов в соответствии со стандартными способами при объемном соотношении ледяного раствора PPB (Teknova, Hollister, CA) и дистиллята двойной перегонки (ddH₂O) 1:3, а также с использованием ингибитора протеазы (Roche, Indianapolis, IN). Супернатант лизата был проанализирован способом FACS на комплексе hINSR/hINS или INSR/hINS мыши с использованием протокола, описанного в Примере 2, за исключением того, что адаптированная суспензия CHO-K1, трансфицированная hINSR или muINSR, использовалась вместо клеток IM-9, и клетки, подверженные воздействию инсулина, были ресуспендированы в буфере FACS, в который было добавлено 150 нМ вместо 70 нМ инсулина человека. Такой анализ позволил определить, по меньшей мере, 6 типов антител:

1. Антитела, которые связываются только с клетками hINSR-CHO, если они были подвергнуты воздействию инсулином человека (связывание только с комплексом INS/INSR видоспецифическим образом);

2. Антитела, которые связываются только с клетками muINSR-CHO, если они были подвергнуты воздействию инсулином человека (связывание только с комплексом INS/INSR видоспецифическим образом);

3. Антитела, которые связываются с клетками hINSR-CHO и muINSR-CHO, если они были подвергнуты воздействию инсулином человека (связывание только с комплексом INS/INSR видов перекрестным образом);

4. Антитела, которые связываются только с клетками hINSR-CHO (связывание только с INSR видоспецифическим образом);

5. Антитела, которые связываются только с клетками muINSR-CHO (связывание только с INSR видоспецифическим образом);

6. Антитела, которые связываются с клетками hINSR-CHO и

muINSR-CHO (связывание только с INSR видоспецифическим перекрестным образом).

[00614] Антитела, которые были обозначены, как это описано в Примере 2, были секвенированы на предмет последовательности легкой цепи и тяжелой цепи выделенных антител и установлены в последовательностях SEQ ID NO: 87-147 (легкая цепь) и SEQ ID NO: 223-284 (тяжелая цепь).

Результаты

[00615] Скрининг FACS бактериальных периплазматических экстрактов идентифицировал множественные антитела, которые связываются с рецептором человека или комплексом рецептор/лиганд, hINSR или hINSR/hINS, или мышинным рецептором или комплексом рецептор/лиганд, muINSR или muINSR/hINS. 33% (484 из 1488) клонов, выбранных из таких нативных библиотек, были способны связываться с hINSR или комплексом hINSR/hINS. 25% (370 из 1488) клонов, выбранных из таких нативных библиотек, были способны связываться с muINSR или комплексом muINSR/hINS. 16% (234 из 1488) клонов связывались с hINSR или hINSR/hINS и muINSR или комплексами muINSR/hINS (определено FACS).

[00616] Выбранные клоны были реформированы в виде антител IgG2. Вариабельные тяжелые (VH) и легкие (VL) цепи выбранных фрагментов scFv были подвергнуты ПЦР-амплификации, клонированы в векторы плазмид, содержащие константные гены антител, и трансфицированы в клетки человека 293E EBNA с использованием стандартных способов. Связывание реформированных антител с hINSR или hINSR/hINS, или muINSR, или muINSR/hINS было оценено способом FACS, как это описано выше. Результаты приводятся на Фигуре 33.

[00617] Результаты показывают, что определенные реформированные антитела связываются с INSR мыши и человека. Фигура 33 также показывает, что определенные реформированные антитела связываются дифференциальным образом с INSR в присутствии и отсутствии инсулина и, следовательно, прогнозируют, что они будут модулировать связывание инсулина с INSR.

ПРИМЕР 18

Пэннинг аллостерических агонистических антител к INSR

[00618] Селекция агонистических антител, которые обладают большим связыванием с комплексом рецептор/лиганд, чем со свободными рецепторами, повышает вероятность идентификации антител, которые не конкурируют с лигандом и не блокируют или не снижают связывания лиганда с ортостерическим сайтом рецептора. Антитело такого типа, которое связывается с сайтом на рецепторе-мишени, отличающегося от эндогенного сайта связывания, называется аллостерическим агонистом (Kenakin et al., Journal of Receptors and Signal Transduction, 27:247-259, 2007; Jahns et al., J Am Coll Cardiol. 36:1280-87, 2000; May et al., Ann Rev Toxicol. 47: 1-51, 2007).

[00619] Описанные выше способы для скрининга агонистических антител также используются для скрининга аллостерических агонистов. Преимущественное связывание исследуемого антитела с комплексом рецептор/лиганд соответствует аллостерической активности, при этом преимущественное связывание исследуемого антитела со свободным рецептором соответствует антителу, которое конкурирует с инсулином за ортостерический сайт. Скрининг используют для обогащения пула кандидатных клонов аллостерических агонистов путем элиминации некоторых кандидатов, не являющихся конкурирующими агонистами.

[00620] Аллостерические антитела с меньшей вероятностью влияют на аффинность связывания и эффективность лиганда, и, следовательно, с меньшей вероятностью влияют на максимальную сигнализацию лиганда или максимальную чувствительность к лиганду. Аллостерические антитела могут обладать диапазоном агонистических свойств от слабых частичных агонистов до уровня агонизма, подобного таковому эндогенного лиганда. Частичный аллостерический агонист будет вызывать максимальный сигнальный ответ, который существенно ниже в своей амплитуде, чем максимальный ответ эндогенного лиганда. В некоторых видах применения, когда продолжительная субмаксимальная активация сигнала преимущественна в сравнении с максимальной активацией

сигнала, частичное агонистическое антитело преимущественно относительно полного агонистического антитела. Отличительные характеристики между частичным аллостерическим агонистом и положительным модулятором (сенсibilизатором) очевидны при сравнении кривых доза-ответ, представленных на Фигурах 34 и 17, которые отображают различные кривые связывания для частичного аллостерического агониста (Фигура 34) и положительного модулирующего антитела (сенсibilизатора) (Фигура 35).

[00621] Фигура 34А отображает пример ответа на дозу частичного аллостерического агониста в сравнении с ответом на дозу эндогенного лиганда, и Фигура 34В отображает активацию лигандом в присутствии или отсутствии аллостерического агониста. Фигура 35А отображает ответ на дозу положительного аллостерического модулирующего антитела в сравнении с ответом на дозу эндогенного лиганда, в то время как Фигура 35В отображает ответ на дозу эндогенного лиганда в присутствии и отсутствии положительного модулирующего антитела. Фигура 36 иллюстрирует активирующие параметры для ряда частичных аллостерических агонистов в сравнении с эндогенным лигандом. Природа активации сигнала частичными аллостерическими агонистами отличается от таковой положительного модулятора, получаемого с использованием одинаковых способов первичного скрининга.

[00622] Неконкурирующее частичное аллостерическое агонистическое антитело может предоставлять терапевтическое преимущество над конкурирующим агонистом, когда преимущественным является независимая активация сигнала частичным агонистом и эндогенным лигандом одновременно. Например, не ограничиваясь теорией, частичный аллостерический агонист может использоваться для повышения базальной активации пути передачи сигнала, обеспечивая ответ на преходящие колебания уровней эндогенного лиганда. В определенных случаях, при условиях присутствия частичного аллостерического агониста такого типа, ответ на дозу эндогенного лиганда будет приводить к повышению исходного уровня сигнализации (конститутивного или базального), что позволит достичь одинакового или большего

максимального ответа на эндогенный лиганд с незначительным или несущественным изменением в значении EC50 лиганда. Например, Фигура 34В отображает ответ на дозу эндогенного лиганда в присутствии и отсутствии частичного аллостерического агониста, и Фигура 37 отображает максимальную активацию инсулина в присутствии частичных аллостерических агонистических антител относительно максимального ответа на эндогенный лиганд в присутствии отрицательного контрольного антитела. Фигура 37 указывает, что частичные аллостерические агонистические антитела Ab037 и Ab040 обладают незначительным или несущественным влиянием на EC50 ответа на дозу и максимальное фосфорилирование Akt в положении Ser473 инсулином при сравнении в этом же анализе с отрицательным контрольным антителом.

ПРИМЕР 19

Примеры функциональных классов антител к INSR: дифференциальные эффекты на индуцируемое инсулином фосфорилирование Akt

[00623] Эффекты исследуемых антител на сигнализацию посредством комплекса инсулин/рецептор инсулина были измерены путем оценки способности антител сенсibilизировать и агонизировать индуцируемое инсулином фосфорилирование Akt. Анализы проводили с использованием способа, описанного в Примере 5. Во всех представленных данных процентные значения pAkt pSer473 относительны и необязательно представляют абсолютные клеточные уровни pAkt pSer473.

[00624] Фигуры 38-40 отображают кривые доза-ответ на антитело к pAkt в отсутствии инсулина или в присутствии субмаксимальной концентрации инсулина для материнских клеток CHO-K1, клеток CHO-K1, экспрессирующих рецептор инсулина человека, и клеток CHO-K1, экспрессирующих рецептор инсулина мыши. Титрации антител в отсутствии инсулина (незакрашенные символы) указывают на агонистическую активность антитела. Параллельная титрация антител в присутствии субмаксимального уровня инсулина (закрашенные символы) указывает на сенсibilизирующую активность относительно агонистической активности. Сенсibilизирующая активность может отмечаться в виде повышения уровней pAkt выше таковых уровней, вызываемых

концентрацией инсулина EC50 (пунктирная линия), и такие повышенные уровни имеют большую амплитуду, чем агонистическая активность при одинаковой концентрации антитела. Антитела Ab077, Ab078 и Ab 085 (Фигуры 38А-С) не обладают значительным агонизмом в отсутствие инсулина. Антитела Ab001, Ab079 и Ab083 являются слабыми агонистами (Фигуры 39А-С), и антитело Ab080 характеризуется умеренным уровнем агонизма (Фигура 40). Результаты анализа показывают, что антитела обладают функциональной перекрестной реакционной способностью, т.е. обладают эффектом на передачу сигнала, опосредованную INSR человека и мыши. Следует отметить, что антитела Ab078 и Ab085 связываются только с рецептором инсулина в присутствии инсулина, т.е. они не связываются определяемым образом с незанятым рецептором инсулина, что было установлено по связыванию с рецептором инсулина, экспрессируемым в клетках CHO-K1 в ходе анализа на основе FACS.

[00625] Фигуры 41А-С отображают индуцируемую инсулином активацию pAkt в присутствии фиксированных концентраций сенсibiliзирующих антител в сравнении с инсулином в присутствии контрольного изотипа антитела к KLN IgG2 (жирные линии). Уровни активации pAkt для антител в отсутствие инсулина при концентрациях, используемых в титрации ответа на дозы инсулина, представлены в виде пунктирных линий. Значения EC50 для индуцированной инсулином активации pAkt в присутствии сенсibiliзирующих антител и кратное изменение в значениях EC50 относительно контрольного изотипа представлены в Таблице 5.

Таблица 5.

Значение EC50 для индуцируемой инсулином активации pAkt в присутствии
сенсibiliзирующих антител

Эксперимент	Антитело	Концентрация антитела (мкг/мл)	EC50 (пМ)	Кратное изменение в EC50 относительно контрольного изотипа
INSR человека в клетках CHO-K1	Ab001	2	59	12
	Ab077	10	81	9
	Ab078	20	221	3
	Ab079	10	100	7
	Ab083	2	68	11
	Ab085	1	207	3
	Ab085	10	81	9
	Антитело к KLN.G2	10	724	
INSR мыши в клетках CHO-K1	Ab001	2	354	7
	Ab077	20	301	8
	Ab078	20	990	2
	Ab079	20	300	8
	Ab083	10	276	9
	Ab085	20	312	8
	Антитело к KLN.G2	10	2414	

[00626] Фигуры 42А-В указывают активность активации pAkt частичными аллостерическими агонистическими антителами в отсутствие инсулина в сравнении с присутствием только инсулина. Антитела Ab037, Ab053 и Ab062 действуют в качестве агонистов активности pAkt, при этом максимальные плато активации по существу меньше, чем у инсулина в клетках CHO-K1, которые экспрессируют рецептор инсулина человека или мыши. Результаты анализа также показывают, что антитела обладают функциональной перекрестной реакционной способностью, т.е. обладают эффектом на передачу сигнала, опосредованную рецептором инсулина человека и мыши. Значение EC50 для антитела и максимальные уровни активации представлены в Таблице 6.

Таблица 6.

Максимальные уровни активации и значения EC50 для частичных аллостерических агонистов

		Инсулин человека	Ab037	Ab053	Ab062
INSR человека в клетках CHO-K1	Относительная максимальная активация	100%	79%	64%	52%
	EC₅₀ (нМ)	0,15	0,65	0,42	2,43
INSR мыши в клетках CHO-K1	Относительная максимальная активация	100%	42%	48%	34%
	EC₅₀ (нМ)	1,70	1,42	0,69	1,10

[00627] Фигура 43 отображает инсулинозависимую активацию pAkt в присутствии фиксированных концентраций частичных аллостерических агонистических антител в сравнении с только инсулином. Агонистическая активность антител отмечается в виде повышения исходного ответа на дозу инсулина. Агонистические антитела Ab037 и Ab053 обладают незначительным эффектом на чувствительность к инсулину, которая отражается в недостатке существенного изменения EC50 инсулина и коэффициенте Хилла в присутствии таких антител (см. Таблицу 7). Как оказалось, антитело Ab062 снижает чувствительность к инсулину, поскольку EC50 для инсулина в присутствии Ab062 выше в 6,6 раз (см. Таблицу 7).

Таблица 7.

Параметры активации инсулина в присутствии и отсутствии агонистических антител

Рекомбинантная линия клеток, вырабатывающая рецептор инсулина и используемая в анализе	Параметр анализа, определенный при приращении сигмоидальной кривой доза-ответ	Инсулин человека с 2 мкг/мл контрольного антитела (95% доверительный интервал)	Инсулин человека с 2 мкг/мл Ab037 (95% доверительный интервал)	Инсулин человека с 2 мкг/мл Ab053 (95% доверительный интервал)	Инсулин человека с 2 мкг/мл Ab062 (95% доверительный интервал)
INSR человека в клетках CHO-K1	Относительная максимальная активация pAkt в присутствии 2 мкг/мл антитела	100% (93% до 108%)	109% (106% до 112%)	99% (97% до 102%)	106% (100% до 112%)
	EC ₅₀ инсулина в присутствии 2 мкг/мл антитела (нМ)	0,58 (0,35 до 0,96)	1,11 (0,84 до 1,5)	0,92 (0,68 до 1,3)	3,91 (2,7 до 5,7)
	Коэффициент Хилла инсулина в присутствии 2 мкг/мл антитела	0,74 (0,48 до 1,0)	0,79 (0,63 до 0,95)	0,93 (0,69 до 1,2)	0,71 (0,54 до 0,89)

ПРИМЕР 20

Антитело к INSR 83-7 не является положительным модулятором
связывания инсулина с hINSR

[00628] Антитело к INSR 83-7 ранее было идентифицировано как специфическое к рецептору инсулина человека, однако не было доказано, что антитело 83-7 обладает какими-либо модулирующими свойствами на связывание инсулина с рецептором инсулина. Для оценки способности антитела 83-7 кинетически модулировать взаимодействия инсулин/рецептор инсулина, опосредованное инсулином фосфорилирование АКТ было измерено в присутствии 83-7.

[00629] Последовательности VH и VL, кодирующие антитело 83-7 (McKern et al., Nature 443: 218-221, 2006), были синтезированы, и антитело (IgG1, легкая лямбда-цепь) было временно экспрессировано в клетках HEK293 EBNA. Антитело было очищено с использованием захвата белка А и эксклюзионной хроматографии. Способность 83-7 усиливать индуцируемое инсулином фосфорилирование серина АКТ была измерена с использованием способа, описанного в Примере 5. Фигура 44 отображает результаты анализа pAKT для антитела 83-7 и Ab001 на клетках CHOК1, экспрессирующих: (А) INSR человека или (В) INSR мыши. Антитело 83-7 не характеризовалось положительной модуляцией инсулинозависимой сигнализации INSR, обладая только агонистической активностью на INSR человека и не обладая агонистической активностью на INSR мыши. В отличие от этого, Ab001 положительно модулировало инсулинозависимую сигнализацию INSR примерно в 10 раз для INSR человека и INSR мыши.

ПРИМЕР 21

Анализ для измерения модуляции аффинности связывания инсулина с
INSR антителами к INSR

[00630] Для определения способности модулирующих антител влиять на связывание инсулина с рецептором инсулина, аффинность немодифицированного связывания инсулина с INSR человека, экспрессируемого на поверхности бессывороточных клеток CHOК1 (hINSR8-CHOК1), была измерена в присутствии и отсутствии моноклональных антител к INSR. Анализ KinExA был разработан для

измерения очень низких уровней инсулина в питательной среде с клетками. Этот анализ позволяет инсулину связываться с клетками, экспрессирующими INSR, который может быть измерен путем определения уровня снижения инсулина из питательной среды клеток. Как только инсулин свяжется с клетками, концентрация инсулина в питательной среде клеток падает. Путем использования титрации клеток, экспрессирующих INSR, и измерения процента несвязанного инсулина, аффинность взаимодействия INS/INSR может быть оценена с использованием программного обеспечения KinExA. Такой анализ используют для измерения степени модуляции активности связывания инсулина при использовании различных антител к INSR.

[00631] Клетки hINSR8-CHOK1 были обеднены на предмет содержания сыворотки в течение ночи и затем приготовлены для анализа путем пеллетирования клеток и ресуспендирования в концентрации 2X от финальной концентрации для анализа для максимальных разведений (между $3,5 \times 10^7$ и $2,0 \times 10^7$ клеток/мл в буфере разведения ФСБ для анализа (Teknova, Hollister CA) с 500 мкг/мл ВСА и 0,1% натрия азидом (Sigma Aldrich, St. Louis, MO)). Двукратное серийное разведение клеток было приготовлено, включая серию десятибалльных разведений, при этом клеток в качестве контроля не использовали. Были отобраны аликвоты суспензий клеток в полипропиленовые пробирки для анализа объемом 2 мл каждая. В каждую пробирку к таким суспензиям клеток было добавлено 1 мл исследуемого антитела 40 мкг/мл (или 100 мкг/мл для Ab078), осторожно перемешано и инкубировано в течение 30-45 минут на льду. Используемые антитела были тестированы в сравнении с отрицательным контрольным антителом IgG2 человека к КЛН. Для установления финальной концентрации инсулина 50 пМ (300 пг/мл) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), в каждую пробирку было добавлено 1 мл инсулина 200 пМ. Образцы были инкубированы в течение ночи при 4°C в течение 18 часов, затем центрифугированы до пеллетов клеток, и супернатант был отобран для исследования.

[00632] Анализ KinExA 3000 проводили с использованием гранул, покрытых моноклональным антителом к инсулину. 2 г

гранул из полиметилметакрилата (PMMA) (Sāpidyne, Boise, ID) было суспендировано в 9 мл буфера для анализа ФСБ, содержащем 65 мкг/мл клон Д6С4 мышинового моноклонального антитела к инсулину (Fitzgerald Industries, Acton MA). Гранулы были подвергнуты перемешиванию при комнатной температуре в течение 6 часов, затем им дали осесть. Супернатант был замещен ФСБ с 50 мг/мл БСА фракции V (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), и пробирки были подвергнуты перемешиванию в течение ночи при 4°C. Используемый для определения раствор был представлен биотинилированным клоном антитела мыши D3E7 к инсулину (Fitzgerald Industries, Acton MA) при концентрации 0,15 мкг/мл в буфере для анализа со стрептавидином-ФЭ в концентрации 1 мкг/мл (Invitrogen, Carlsbad, CA). С использованием KinExA 3000 образцы вводили при скорости 0,25 мл/минута в течение 240 секунд, затем промывали в течение 60 секунд в буфере для промывки (ФСБ с 0,05% натрия азидом), затем вводили раствор для определения в течение 240 секунд, после чего проводили финальное промывание в течение 90 секунд со скоростью 1 мл/мин. Была измерена разница в напряжении ранней временной точки начала и временной точки около завершения прогона, и такое значение использовали для расчета аффинности. Концентрация INSR на клетках была установлена на уровне $2,5 \times 10^5$ рецепторов/клетка. Аффинность была определена с использованием программного обеспечения (Sāpidyne, Boise ID), а значение EC50 рассчитано по нелинейному выравниванию в Prism (GraphPad Software, La Jolla CA.).

[00633] Целый ряд антител к INSR повышал аффинность инсулина к клеткам. Другие антитела не обладали эффектом на аффинность инсулина к клеткам (Таблица 8). Одно из исследуемых антител снижало аффинность инсулина к клеткам примерно в 3 раза. Фигура 45 отображает процентный показатель несвязанного инсулина относительно оцененной концентрации рецептора инсулина. Уровень инсулина был зафиксирован на значении 50 пМ, и концентрация антитела составила 10 мкг/мл (67 нМ) для всех клонов, за исключением Ab078, которое было протестировано при концентрации 25 мкг/мл (167 нМ). Представленные кривые являются

нелинейным регрессионным выравнением в Prism, используемым для вычисления EC50.

[00634] Фигура 46 отображает процентный показатель несвязанного инсулина относительно оцененной концентрации рецептора инсулина. Уровень инсулина был зафиксирован на значении 50 пМ, и концентрация антитела составила 10 мкг/мл (67 нМ) для всех клонов. Представленные кривые являются нелинейным регрессионным выравнением в Prism, используемым для вычисления EC50.

Таблица 8

Антитело	K _D (пМ)	EC50 (пМ)	Кратное смещение аффинности
IgG2-КЛН	272	365	1,0
Ab037	271	471	1,0
Ab001	49	104	+5,6
Ab053	228	33	+1,2
Ab062	762	760	-2,8
Ab078	41	80	+6,6
Ab079	12,1	40	+22,5
Ab080	11,2	34	+24,3
Ab083	13,7	39	+19,9
Ab085	34	70	+8,0

ПРИМЕР 22

Анализ для измерения пролиферации клеток MCF-7, опосредованной инсулином, IGF-1 и IGF-2, в присутствии или отсутствии антител к INSR

[00635] Инсулин, IGF-1 и IGF-2 способствуют митогенезу в клетках MCF-7 аденокарциномы молочной железы человека. Проведенные ранее исследования показали, что аналоги инсулина способствуют митогенной сигнализации в дополнение к метаболической сигнализации с последующим связыванием с INSR. Положительные модулирующие и агонистические антитела к INSR, описанные в тексте данной заявки, как оказалось, способствовали опосредованной INSR митогенной сигнализации параллельно активации INSR-опосредованной метаболической сигнализации. Эффекты модулирующих антител на инсулин-опосредованные

митогенные стимулы измеряли с использованием клеток MCF-7, экспрессирующих рецепторы.

[00636] Клетки MCF-7 были культивированы в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM), содержащей глюкозу в концентрации 4,5 г/л, дополненной 10% ФСБ и 2 мМ глутамина (Invitrogen) для нормального выдерживания. Для анализа пролиферации клетки были высеяны в 96-луночные белые непрозрачные планшеты для микротитрации при плотности 1×10^4 клеток/лунка (Costar 3917), и дали клеткам повторно соединиться в течение 24 часов. Спустя 24 часа клетки были дважды промыты предварительно нагретым ФСБ и инкубированы в DMEM, содержащем глюкозу 1 г/л, без красного фенола, с добавлением 0,1% ФСБ и 2 мМ глутамина (Invitrogen), и такая среда в течение следующих 24 часов обозначалась «обедненной средой». Инсулин (Sigma), IGF-1 (R&D Systems) и IGF-2 (R&D Systems) были приготовлены как 10x маточные растворы в обедненной среде и серийно разведены в 5 раз, начиная от 1 мкМ до 64 нМ (6 разведений), и добавлены к клеткам после 24-часового периода обеднения. Для экспериментов совместной инкубации, которые включают антитела к INSR вместе с фактором роста, был приготовлен маточный раствор 50 мкг/мл каждого антитела в обедненной среде и добавлен к клеткам перед добавлением фактора роста до финальной концентрации 5 мкг/мл. Клетки были инкубированы при 37°C в течение 48 часов, и клеточная пролиферация была измерена с использованием люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega). Результаты приведены в Таблице 9.

Таблица 9

Результаты пролиферации MCF-7

	EC ₅₀ и 95% доверительные интервалы					
	Инсулин (нМ)		IGF-1 (нМ)		IGF-2 (нМ)	
	EC ₅₀	95% ДИ	EC ₅₀	95% ДИ	EC ₅₀	95% ДИ
Нет антитела	0,80	0,48- 1,33	1,73	1,07- 2,08	1,30	0,80- 2,11

KLH*	1,54	1,03- 2,29	2,10	1,33- 3,30	2,66	1,75- 4,06
Ab001*	3,46	2,22- 5,40	4,71	3,28- 6,75	2,54	1,87- 3,43
Ab037*	1,54	1,00- 2,37	2,33	1,51- 3,58	2,09	1,44- 3,05
Ab083*	1,08	0,49- 2,38	0,91	0,58- 1,43	1,47	0,77- 2,81
Ab085*	0,48	0,28- 0,81	2,11	1,38- 3,21	1,84	1,30- 2,60

* - концентрация антитела 5 мкг/мл

[00637] Такие результаты показывают, что в присутствии антител к INSR, что удивительно, не отмечалось каких-либо значительных изменений в митогенном ответе на любой из указанных выше факторов роста в пределах 95% доверительного интервала. Возможно, что такие антитела могут реагировать перекрестным образом и слабо связываться с IGF-1 и IGF-2, но представленный выше анализ показывает, что любое возможное перекрестное связывание не вызывает функциональный эффект, т.е. не способствует сигнализации посредством рецептора. Это позволяет предположить, что антитела способны повышать соотношение опосредованной INSR метаболической к митогенной сигнализации.

ПРИМЕР 23

Эффекты антитела к INSR обращать инсулинрезистентное усвоение жирных кислот в дифференцированных адипоцитах 3T3-L1

[00638] ФНО- α может ингибировать инсулинозависимое усвоение жирных кислот. Поскольку известно, что ФНО- α может вызывать резистентность к инсулину путем дезактивации промежуточных соединений сигнального пути инсулина, такого как IRS-1 (Nguyen et al, J. Biol. Chem. 280(42): 35361-71, 2005; Luca and Olefsky, FEBS Let. 582: 97-105, 2008), которые также являются частью инсулинозависимого пути усвоения глюкозы, обратное ингибирование ФНО- α пути инсулинозависимого усвоения

жирных кислот антителами к INSR является характерным признаком способности таких антител отменять опосредованное ФНО- α ингибирование инсулинозависимого усвоения глюкозы.

[00639] Эмбриональные фибробласты мышцы 3T3-L1 могут быть индуцированы на дифференцировку в адипоциты, после чего они становятся высокочувствительными к опосредованному инсулином усвоению жирных кислот. Было установлено, что диета с высоким содержанием жиров является причиной резистентности к инсулину жировой ткани. Для исследования такого состояния *in vitro*, адипоциты 3T3-L1 были подвергнуты воздействию тремя несвязанными жирными кислотами (FFA), что привело к нарушенной передаче сигнала, опосредованной рецептором инсулина, и, в конце концов, снизило стимулированное инсулином усвоение глюкозы. Одна из нисходящих эффекторных молекул, индуцированная воздействием FFA и способствующая развитию резистентности к инсулину, представлена ФНО- α . Также было показано, что ФНО- α ингибирует инсулин-опосредованное усвоение жирных кислот и обеспечивает также определенную систему *in vitro* для оценки способности антител к INSR отменять обусловленный инсулином транспорт жирных кислот.

[00640] Клетки 3T3-L1 были культивированы в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM), содержащей глюкозу в концентрации 4,5 г/л, дополненной 10% сывороткой новорожденных телят (NCS; Invitrogen) и 2 мМ глутамина (Invitrogen) для нормального выдерживания. Для дифференцирования клеток в адипоциты в 96-луночных планшетах для микротитрации использовали следующий протокол: (1) на день 5 было высеяно 2×10^3 клеток/лунка в 96-луночный планшет с черным/прозрачным дном (BD Falcon 353948); (2) на день 2 клетки достигли конfluence и были оставлены на дополнительных 2 дня; (3) на день 0 были добавлены среды для дифференциации; (4) на день 3 среда была заменена на нормальную среду роста, содержащую 0,425 мкМ инсулина; (5) на день 7 среда была заменена на нормальную среду для роста. Для индуцирования резистентности к инсулину были приготовлены 10x маточные

растворы ФНО- α (R&D Systems) в нормальной среде для роста, и такие растворы были добавлены к клеткам на день 9 процесса дифференциации. Используемые рабочие концентрации ФНО- α находились между 1-10 нг/мл. Усвоение жирных кислот было начато клетками на день 10. Используемый протокол усвоения жирных кислот был следующим. Клетки были промыты в 2х сбалансированном соляном растворе Хенка (HBSS; Invitrogen), содержащем 0,2% не содержащего жирных кислот BSA (FAF-BSA; Sigma) и 20 мМ HEPES (Invitrogen), после чего был проведен процесс обеднения содержания сыворотки в HBSS в течение 1-2 часов при 37°C. Антитела к INSR или другие релевантные контрольные вещества были добавлены из 10х маточного раствора или HBSS, после чего проводили инкубацию при 37°C в течение 30 минут, добавлен инсулин в разведениях от 10х маточного раствора с последующей инкубацией при 37°C в течение 30 минут. Затем был добавлен равный объем восстановленного загрузочного буфера QBT Fatty Acid Uptake Assay (Molecular Devices) с последующей инкубацией при 37°C в течение 3 часов, и показатели чашек были считаны с использованием планшет-ридера в условиях флуоресценции для измерения интернализированных флуоресцирующих аналогов жирных кислот.

[00641] Фигура 47 отображает тот факт, что ФНО- α индуцирует десенсibilизацию инсулин-опосредованного усвоения жирных кислот в адипоцитах 3T3-L1 в присутствии антитела к INSR Ab085. Таблица 10 показывает относительное значение EC50 для антител при усвоении жирных кислот, указывая, что Ab085 снижает EC50 для усвоения жирных кислот. В присутствии антитела Ab085 к INSR, индуцируемая ФНО- α десенсibilизация инсулин-опосредованного усвоения жирных кислот была практически восстановлена до значений контроля, не подвергнутого воздействию. Подобные результаты были получены и для Ab083.

Таблица 10

Значения EC₅₀ и 95% доверительные интервалы

	Инсулин (нМ)	
	EC ₅₀	95% ДИ
Только инсулин	0,77	0,37-1,60
+ ФНО-α	2,89	1,37-6,08
+ ФНО-α + антитело к КЛН	3,39	1,42-8,11
+ ФНО-α + Ab085	0,32	0,14-0,75

ФНО-α концентрация 1,25 нг/мл

Ab085 концентрация 50 мкг/мл

[00642] Такие результаты показывают, что положительное модулирующее антитело может повышать усвоение жирных кислот в адипоцитах, что позволяет предположить, что такое антитело может использоваться для лечения нарушения или состояния, при котором повышение усвоения жирных кислот может оказаться полезным.

ПРИМЕР 24

Характеристика высокоочищенных антител к INSR по
инсулинозависимой активации pAkt

[00643] Определенное число вариаций было отмечено в ходе выполнения функциональных анализов pIRS-1 и pAKT от анализа к анализу. Также было определено, что такая вариабельность может быть снижена при очистке исследуемых антител с использованием дополнительного этапа в дополнение к очистке белком А, например, путем эксклюзионной хроматографии, что позволяет получить антитела с чистотой примерно >95%. Такой этап очистки снижал или элиминировал агрегаты и примесные факторы роста, которые, как считалось, мешают проведению функционального анализа.

[00644] В ходе анализа pAKT, описанного в Примере 5, был протестирован целый ряд высокоочищенных антител к INSR с использованием клеток CHOK1, экспрессирующих INSR человека или INSR мыши. Кроме того, определенные антитела к INSR были исследованы на предмет своей активности на клетках линии CHOK1,

трансфицированных INSR яванского макака (CHOK1-супоINSR-4).

[00645] Эффекты положительных модулирующих антител к INSR Ab001, Ab037, Ab077, Ab079, Ab080, Ab083 были измерены в ходе анализа pAKT, и результаты представлены на Фигуре 48 (INSR человека) и Фигуре 49 (INSR мыши).

[00646] Относительные значения % pAKT для агонистических антител Ab037, Ab030, Ab053 и Ab062 для INSR человека и INSR мыши представлены на Фигурах 50 и 51 соответственно.

[00647] Относительные значения % pAKT для положительных модулирующих антител и агонистических антител также были измерены в клетках CHOK1, экспрессирующих INSR4 яванского макака. Фигура 52 отображает тот факт, что антитела к INSR Ab030, Ab037, Ab053, Ab001, Ab079, Ab080 и Ab083 способны индуцировать фосфорилирование AKT после активации INSR обезьяны.

[00648] Кроме того, относительные значения % pAKT отрицательных модулирующих антител Ab061, Ab070 и Ab081 также были измерены в клетках CHOK1, экспрессирующих INSR человека. Результаты представлены в Таблице 11 и на Фигуре 53.

Таблица 11

	10 мкг/мл Ab061	20 мкг/мл Ab070	20 мкг/мл Ab081	20 мкг/мл контрольного изотипа MAT
EC50 инсулина	32,43	2,09	4,53	0,12
Кратное изменение в EC50 относительно контрольного изотипа MAT	269	17	38	
EC50 95% доверительные интервалы	14,36 до 73,25	1,686 до 2,598	3,503 до 5,843	0,09691 до 0,1496

[00649] Такие результаты показывают, что отрицательные модулирующие антитела повышают EC50 инсулина, в некоторых

случаях, в несколько сот раз.

ПРИМЕР 25

Оценка видовой перекрестной реакционной способности антител к
INSR

[00650] Данный пример описывает использование анализа на основе FACS для оценки связывания антител к рецептору инсулина с клетками видов, таких как кролик и яванский макак, которые часто используются в токсикологических исследованиях. Антитела к INSR из библиотек фаговых дисплеев были подвергнуты скринингу на предмет связывания с моноцитами периферической крови человека, кролика и яванского макака, а также на предмет дифференциального связывания в присутствии или отсутствии лиганда (инсулина) с моноцитами указанных выше видов.

[00651] Цельная кровь яванского макака была получена из Калифорнийского национального исследовательского центра приматов (Davis, CA), а цельная кровь кролика была получена от LifeSource Biomedical, LLC (Moffett Field, CA). МКПК человека были очищены с использованием фиколла-пака от лейкоцитарной пленки, полученной от Американского общества Красного Креста. МКПК яванского макака и кролика затем были очищены с использованием градиентов фиколла-пака (Pharmacia). Очищенные МКПК были заморожены и хранились в жидком азоте перед использованием в анализе. МКПК человека, яванского макака и кролика были оттаяны и промыты в буфере FACS (0,5% BSA и 0,1% NaN₃ в FCS). После того, как клетки были приготовлены, их использовали в анализе окрашивания FACS при финальной концентрации 2×10^6 клеток/мл.

[00652] Для наблюдения за дифференциальным связыванием, клетки были инкубированы в присутствии или отсутствии инсулина с понижающимися концентрациями антитела к INSR при 4°C в течение 1 часа и промыты один раз буфером FACS. Связывание антитела к INSR было выявлено путем добавления антитела козы к IgG человека Alexa647 (Jackson ImmunoResearch) в течение 30 минут при 4°C. После двукратного промывания в буфере FACS, клетки были окрашены различными маркерами для захвата популяции моноцитов. Клетки человека и яванского макака были окрашены

CD45 и CD14. Клетки кролика были окрашены CD11b и CD14. Затем антитела инкубировали в течение 20 минут и дважды промывали в буфере FACS. Потом клетки фиксировали 2% параформальдегидом, и перед анализом клеток был добавлен равный объем буфера FACS. Клетки были проанализированы с использованием FACScan™ (Becton-Dickinson, Franklin Lakes, NJ), и данные были проанализированы с использованием FloJo™ (Tristar, Paso Robles, CA) и GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, La Jolla, CA).

[00653] Связывание, отмечаемое для МКПК человека, кролика или яванского макака, было подтверждено путем получения клеточных линий CHO, которые экспрессируют рецептор инсулина соответствующих видов, с повторением описанного выше анализа связывания. Данные, представленные на Фигуре 54, показывают, что существует много антител, которые связываются с рецептором инсулина человека и также связываются с рецептором инсулина кролика и яванского макака, и что такое связывание опосредовано присутствием инсулина.

ПРИМЕР 26

Измерение аффинности антител к INSR в присутствии и отсутствии инсулина человека

[00654] Аффинность различных антител к INSR к рекомбинантному человеческому INSR, экспрессируемому на поверхности бессывороточных клеток CHO1 (hINSR8-CHO1), была измерена в присутствии и отсутствии инсулина. Анализ KinExA был разработан для измерения очень низких уровней инсулина в инкубационном буфере. Этот анализ позволяет антителам связываться с клетками, экспрессирующими INSR, который может быть измерен путем определения уровня снижения антитела в инкубационном буфере. Как только антитело свяжется с клетками, концентрация антитела в инкубационном буфере падает. Путем использования титрации клеток, экспрессирующих INSR, и измерения процента несвязанного антитела, аффинность взаимодействия INSR с антителом может быть оценена с использованием программного обеспечения KinExA. Данный анализ использовали для определения относительной аффинности исследуемых клонов антител в присутствии или отсутствии

инсулина, и была показана инсулинозависимая модуляция связывания антитела с клетками.

[00655] Клетки hINSR8-CHOК1 были подвергнуты обеднению на содержание сыворотки в течение ночи и затем были приготовлены для анализа, как это описано в Примере 20. В каждую пробирку с клетками для установления финальной концентрации инсулина 0 или 175 нМ (1 мкг/мл) был добавлен 1 мл инсулина 4 мкг/мл или буфер. Затем в каждую пробирку для получения финальной концентрации антитела 10 нг/мл или 66,6 пМ был добавлен 1 мл антитела 40 нг/мл. Образцы были инкубированы в течение ночи при 4°C в течение 18 часов, затем центрифугированы до пеллетов клеток, и супернатант был отобран для исследования в ходе KinExA. Анализ KinExA 3000 проводили в соответствии с описанием из Примера 20 с использованием гранул, покрытых фрагментом (Fab')₂ антитела козы к IgG (H+L) человека (Jackson Immuno Research, West Grove PA). Используемый для определения раствор был представлен фрагментом R-PE-(Fab')₂ антитела козы к IgG (H+L) человека (Jackson Immuno Research, West Grove PA). Для мышинового антитела 83-7 гранулы были конъюгированы в соответствии с представленным выше описанием с антителом кролика к F(ab')₂ мыши (Jackson Immuno Research, West Grove PA), а используемый раствор для определения был представлен фрагментом R-PE-(Fab')₂ антитела козы к IgG(H+L) мыши (Jackson Immuno Research). Концентрация INSR на клетках была оценена как $2,5 \times 10^5$ рецепторов/клетка, после чего было предположено связывание двухвалентного антитела с INSR.

[00656] В Таблице 12 представлена аффинность целого ряда антител к INSR в присутствии и отсутствии инсулина. Агонистические антитела Ab037, Ab053 и Ab062 обладают связыванием, независимым от инсулина, и характеризуются менее чем двукратным смещением аффинности в присутствии или отсутствии инсулина. Мышиное антитело 83-7 характеризовалось умеренным трехкратным смещением аффинности в присутствии инсулина, при этом положительные модулирующие антитела Ab001, Ab079, Ab080 и Ab083 характеризовались положительным модулированием связывания в присутствии инсулина, варьируя от

17-кратного для Ab080 до более чем 100-кратного для Ab001. Положительные модуляторы Ab077 и Ab078 обладают более слабой аффинностью в отсутствие инсулина, чем другие клоны, и, в результате этого, их аффинность «без инсулина» находилась за пределами диапазона анализа, который был ограничен максимальной концентрацией рецептора при условии использования клеток в качестве источника рецептора. Несмотря на то, что связывание таких клонов отмечалось в отсутствие инсулина, такое связывание существенно слабее в присутствии инсулина и модулировано в большей степени, чем для 83-7, однако степень модулирования не может быть установлена точным образом при данных условиях анализа. Ab085 характеризовалось отсутствующим или незначительным связыванием в отсутствие инсулина, и такое связывание было определено как инсулинозависимое.

Таблица 12

Аффинность антител к клеткам hINSR8-CHOK1

МАТ	С инсулином	Без инсулина	Кратное улучшение с инсулином
Ab001	1,16E-10	1,20E-08	103
Ab037	8,00E-11	1,08E-10	1,4
Ab053	9,60E-11	1,48E-10	1,5
Ab062	1,08E-10	1,24E-10	1,1
Ab077	6,40E-09	Вне диапазона*	
Ab078	3,40E-10	Вне диапазона*	
Ab079	4,96E-10	9,60E-09	19,4
Ab080	6,80E-10	1,20E-08	17,6
Ab083	3,76E-10	7,60E-09	20,2
Ab085	2,00E-10	Нет связывания	
83-7	1,60E-10	4,80E-10	3,0

ПРИМЕР 27

Связывание антител к INSR с антигенной детерминантой

[00657] Для определения способности различных антител к INSR связываться с потенциально подобными антигенными детерминантами или наличия у них различных связующих свойств и способности распознавания различных антигенных детерминант, был предпринят многофакторный подход к количественному определению

антигенных детерминант. Проводили эксперименты конкурентного связывания или «количественного определения», а также анализ способности антител связываться с различными видами рецепторов инсулина человека и мыши, а также их способности связываться в присутствии и отсутствии инсулина. Все это является факторами для определения потенциального сходства или различия сайтов связывания с антигенными детерминантами антител. Анализы проточной цитометрии проводили путем анализа связывания биотинилированного IgG с бессывороточными клетками hINSR8-CHOK1 и клетками mINSR-CHOK1 в присутствии и отсутствии инсулина.

[00658] Для анализа конкурентного связывания клетки hINSR8-CHOK1 и mINSR-CHOK1 были подвергнуты обеднению на наличие сыворотки в течение ночи, а затем приготовлены для анализа, как это описано в Примере 20. В некоторых вариантах воплощения изобретения возможно рассчитать количество рецепторов на поверхности клеток для проведения анализов конкурентного связывания. Например, уровни экспрессии рецептора на клетках hINSR8-CHOK1 были определены изначально путем стандартного окрашивания клеток и способа проточной цитометрии. Краткое описание: анализ проводился путем окрашивания клеток с насыщающей концентрацией моноклонального антитела MA-20 (ThermoFisher Scientific, Waltham MA) и определения конъюгированного с R-фикоэритрином антитела козы к IgG мыши (Jackson Immuno Research, West Grove PA), а затем сравнения относительной флуоресценции с использованием BD Quantibrite™ PE Beads (BD Biosciences, Franklin Lakes NJ) для получения числа связанных молекул фикоэритрина и экстраполяции числа рецепторов инсулина, основываясь на количестве связанных молекул фикоэритрина. Такое количество затем было дополнительно протестировано и проанализировано с использованием KinExA, как это описано в Rathanaswami et al, (Analytical Biochemistry 373:52-60, 2008). Краткое описание: эксперименты KinExA проводили при наблюдении связывания антитела и инсулина, при этом концентрация лиганда была намного выше, чем описанная здесь комбинация для определения аффинности, что приводит к возникновению более стехиометрически ограниченного ответа на

дозу. Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения (Sapidyne, Boise ID) и модели неизвестного лиганда, и для подтверждения концентрации связанного рецептора использовали добавочный параметр для лиганда. Например, в данном анализе установлено, что клетки hINSR8-CHOK1 после обеднения содержания сыворотки экспрессировали примерно 250000 тетрамерных рецепторов INSR на клетку. Относительно аффинности антитела это обозначает стехиометрию 2 антител на тетрамер рецептора, а также соотношение тетрамера к инсулину 1:1 для высокой аффинности сайта связывания инсулина.

[00659] Антитела для исследования были биотинилированы с использованием стандартных реакций с аминами и активированного PEG4-биотина (Thermo-Fisher, Waltham MA). Также исследовали мышинные антитела 83-7 и 83-14. Сообщалось, что такие антитела связываются с аминокислотами 233-281 домена CR и домена FnIII-I INSR соответственно (McKern et al, 2006; Nature 443: 218-21). После обеднения содержания сыворотки трансфицированных клеток в течение ночи, клетки были окрашены с титрацией биотинилированных антител в присутствии 1 мкг/мл инсулина. Антитела были инкубированы на клетках при 4°C примерно 30 минут. Затем образцы были промыты дважды в буфере FACS, и для определения биотинилированного антитела использовали стрептавидин-фикоэритрин (Jackson ImmunoResearch Labs, West Grove, PA, USA). Концентрации биотинилированных антител, используемых в эксперименте количественного определения, были выбраны на основе субнасыщения, но при наличии все еще сильного сигнала относительно линии клеток человека в присутствии инсулина. Как только были определены концентрации биотинилированных антител для использования в эксперименте, анализ конкурентного связывания был выполнен следующим образом.

[00660] Клетки были подвергнуты обеднению содержания сыворотки в течение ночи и затем ресуспендированы в холодном буфере FACS с или без 1 мкг/мл инсулина человека. Затем клетки были смешаны 1:1 с 60 мкг/мл холодного или немеченого конкурирующего антитела и инкубированы при 4°C в течение

примерно 30 минут, при этом концентрация холодного антитела была установлена на уровне 30 мкг/мл. Затем были добавлены биотинилированные антитела с разведением 1:2 (трехкратная концентрация) с последующей инкубацией при 4°C в течение примерно 30 минут. Затем клетки были промыты дважды в буфере FACS, определены с использованием стрептавидина-фикоэритрина и проанализированы на анализаторе FACS (Becton Dickinson, San Jose, CA).

[00661] Было проведено сравнение MFI между биотинилированными антителами при смешивании с несвязывающимся контрольным антителом или конкурирующим антителом. Степень связывания была измерена на линии клеток человека и мыши и в присутствии или отсутствии инсулина. Использовали матричный способ, при котором каждое биотинилированное антитело тестировали относительно каждого холодного конкурента. Антитела с одинаковыми профилями конкуренции считаются включенными в одну группу. Типичные группы представлены в Таблице 13 и получены в клетках hINSR8-CHOK1 в присутствии инсулина, т.к. фактически все клоны обладают максимально сильным связыванием при данных условиях. Клоны, представленные в Таблице 13, меченые для отражения других связующих свойств, таких как инсулинозависимость и реакционная способность мышинных антител.

[00662] Результаты эксперимента позволили получить примерно семь различных конкурирующих групп антител к INSR. Антитело с отсутствием конкурирования определяют как антитело, обладающее менее чем 30%-ым конкурированием, частичное конкурирование представлено конкурированием более чем 30%-ым и менее чем 80%-ым, и полное конкурирование представлено более чем 80%-ым конкурированием с использованием способа, описанного выше для клеток hINSR8-CHOK1.

[00663] Антитела, которые картированы в Группу 1, являющиеся человеческими и мышинными реакционноспособными антителами, не конкурировали с АВ079, АВ076, АВ083, частично или полностью конкурировали с АВ085 и АВ086, и полностью конкурировали с АВ030, АВ037, АВ053, АВ001, АВ018 и АВ064, АВ040.

[00664] Антитела из Группы 2, являющиеся человеческими и мышинными реакционноспособными антителами, обладали таким же профилем, как и антитела из Группы 1, но не конкурировали с АВ086 и частично конкурировали с АВ078.

[00665] Антитела из Группы 3, которые связываются с INSR человека и мыши, не конкурировали с Ab062 и Ab086, частично конкурировали с Ab086, Ab064, Ab001, Ab018, и полностью конкурировали с Ab079, Ab076, Ab083, Ab080, Ab062 и Ab020, Ab019, Ab088, Ab089.

[00666] Антитела из Группы 4, которые связываются только с рецептором человека, не конкурировали с Ab062, Ab086, Ab001, Ab018, Ab030, Ab037, Ab064 и полностью конкурировали с Ab079, Ab076, Ab083, Ab080, Ab062 и Ab020, Ab019, Ab088, Ab089.

[00667] Антитела из Группы 5 не конкурировали с АВ077, АВ001, АВ018, АВ030, АВ037, АВ079, АВ076, АВ083, АВ019, АВ088, АВ089 и АВ040 и полностью конкурировали с АВ064, АВ062, АВ085 и АВ078. Такие антитела реагируют с рецептором человека и мыши.

[00668] Антитела из Группы 6 обладали полным и частичным конкурированием почти со всеми исследуемыми клонами. Клон Ab061 характеризовался менее чем 30%-ым конкурированием с Ab019, и клон Ab074 не конкурировал с Ab088. Такие антитела реагируют с рецептором человека и мыши.

[00669] Антитела из Группы 7 не конкурировали с Ab053, Ab064, 83-7, Ab019, Ab088 и Ab089, частично конкурировали с Ab037, Ab078, Ab083, Ab080 и Ab085 и полностью конкурировали с Ab040, Ab062, Ab030, Ab001 и Ab018. Такие антитела реагируют с рецептором человека и мыши.

[00670] Конкурирующие антитела из Группы 4, которые включают мышинный клон 83-7, содержали все клоны с отсутствующей реакционной способностью к рецепторам мыши. Группирование антител коррелировало с их функциональными свойствами. Все человеческие агонистические антитела сгруппированы в Группу 1. Положительные модулирующие антитела сгруппированы в Группы 3 и 5, за исключением Ab004. Антитела из Группы 3 связываются с комплексом INSR-инсулин и INSR, в то время как антитела из Группы 5 связываются с комплексом INSR-инсулин, но не

связываются с INSR.

Таблица 13

Группы антител						
1	2	3	4	5	6	7
Ab030	83-14	Ab079	Ab020	Ab078	Ab061	Ab004
Ab037		Ab080	Ab019	Ab085	Ab074	
Ab053		Ab083	Ab088		Ab077	
Ab081			Ab089			
Ab016			Ab087			
Ab086			83-7			
Ab062			Специфичное к рецептору человека			
Ab064						
Ab040						

Агонист
Положительный модулятор (комплекс-специфическое связание)
Положительный модулятор (связывает включенный в комплекс и не связанный INSR)
Отрицательный модулятор

[00671] Принимается, что многочисленные модификации и изменения по изобретению, изложенные в иллюстративных примерах выше, станут очевидными для специалиста в данной области. Вследствие этого, в изобретение будут включены только ограничения, представленные в прилагаемой формуле изобретения.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Corbin, et al.

<120> НОВЕЙШИЕ МОДУЛЯТОРЫ

<130> 27129/44972

<160> 303

<170> Патентная версия 3.5

<210> 1

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона ХРА.015.175

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (27)..(36)

<223> L-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (54)..(56)

<223> L-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (93)..(98)

<223> L-CDR3

<400> 1

Asp Leu 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 Ile 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 Asn Arg
85 90 95

Glu Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 2
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.015.176

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (27)..(36)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (54)..(56)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (93)..(98)
 <223> L-CDR3

<400> 2

Asp Leu 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 Thr Thr Ser
 20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Ile 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 Ala 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 Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His Asn Arg
 85 90 95

Glu Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 3
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.015.177

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (27)..(36)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (54)..(56)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (93)..(98)
 <223> L-CDR3

<400> 3

Asp Ile Val Met 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 Ile 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 Asn Arg
 85 90 95

Glu Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 4
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.015.178

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (27)..(36)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (54)..(56)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (93)..(98)
 <223> L-CDR3

<400> 4

Asp Leu 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 Ile 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 Asn Arg
 85 90 95

Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 5
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.015.179

<220>
 <221> РАЗНОЕ

<222> (27)..(36)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (54)..(56)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (93)..(98)
 <223> L-CDR3

<400> 5

Asp Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Val 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Asn Arg
 85 90 95

Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 6
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.015.181

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (27)..(32)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (50)..(52)

<223> L-CDR2

<220>

<221> PA3HOE

<222> (89)..(95)

<223> L-CDR3

<400> 6

Asp Val Gln Ile Ile Gln Ser Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Thr Asn Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
100 105

<210> 7

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<220>

<221> PA3HOE

<223> Легкая цепь клона XPA.015.182

<220>

<221> PA3HOE

<222> (27)..(32)

<223> L-CDR1

<220>

<221> PA3HOE

<222> (50)..(52)

<223> L-CDR2

<220>

<221> PA3HOE

<222> (89)..(95)

<223> L-CDR3

<400> 7

Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Thr Asn Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 100 105

<210> 8

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.015.183

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (27)..(36)

<223> L-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (54)..(56)

<223> L-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (93)..(98)

<223> L-CDR3

<400> 8

Asp Leu 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 Ile 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 Asn Arg
 85 90 95

Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 9
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.015.184

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (27)..(36)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (54)..(56)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (93)..(98)
 <223> L-CDR3

<400> 9

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ser
 20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Asn Arg
          85                90                95
Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
          100              105              110

```

```

<210> 10
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Mus musculus

```

```

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Легкая цепь клона XPA.015.185

```

```

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (27)..(32)
<223> L-CDR1

```

```

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (50)..(52)
<223> L-CDR2

```

```

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (89)..(95)
<223> L-CDR3

```

```

<400> 10

```

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ser Pro Gly
 1                    5                    10                    15

```

```

Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
          20                25                30

```

```

Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Thr Asn Lys Leu Leu Ile
          35                40                45

```

```

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50                55                60

```

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
100 105

<210> 11
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Легкая цепь клона XPA.015.186

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (27)..(32)
<223> L-CDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (50)..(52)
<223> L-CDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (89)..(95)
<223> L-CDR3

<400> 11

Asp Ile Gln Met Thr 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 Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser 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 Trp

85

90

95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 12
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.015.187

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (27)..(36)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (54)..(56)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (93)..(98)
 <223> L-CDR3

<400> 12

Asp Leu 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 Ile 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 Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His Asn Arg
 85 90 95

Glu Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 13
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.015.188

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (27)..(32)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (50)..(52)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (89)..(95)
 <223> L-CDR3

<400> 13

Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Tyr Leu Thr Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Thr Asn Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 100 105

<210> 14
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.015.189

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (27)..(36)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (54)..(56)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (93)..(98)
 <223> L-CDR3

<400> 14

Asp Ile Val Met 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 Ile Ser
 20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Ile 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 Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His Asn Arg
 85 90 95

Glu Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 15
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.015.190

<220>

<221> PA3HOE
 <222> (27)..(32)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (54)..(56)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (93)..(98)
 <223> L-CDR3

<400> 15

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 Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Phe Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 16
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> PA3HOE
 <223> Легкая цепь клона XPA.015.191

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (27)..(32)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> PA3HOE

<222> (50)..(52)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (89)..(95)
 <223> L-CDR3

<400> 16

Asp Val Gln Ile 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 Ser Ser
 20 25 30

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
 35 40 45

Ser Ala Thr Ser Thr 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 Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 17
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> PA3HOE
 <223> Легкая цепь клона XPA.015.192

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (27)..(32)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (50)..(52)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (89)..(95)

<223> L-CDR3

<400> 17

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Thr Asn Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
100 105

<210> 18

<211> 107

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.015.173

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (27)..(32)

<223> L-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (50)..(52)

<223> L-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (89)..(94)

<223> L-CDR3

<400> 18

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 His Ile Asn 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 Gln 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 Asn Leu Tyr Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 19
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.015.174

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (27)..(32)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (50)..(52)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (89)..(95)
 <223> L-CDR3

<400> 19

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

Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asp Arg
 20 25 30

Leu Tyr Trp Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Ala Ile Lys Arg Leu Ile
 35 40 45

Phe Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Arg Ser Gly Ser Glu 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 Arg
 100 105

<210> 20
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.015.172

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (27)..(36)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (54)..(56)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (93)..(98)
 <223> L-CDR3

<400> 20

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Thr 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 Ile 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 Ile Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Asn Arg
85 90 95

Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
100 105 110

<210> 21
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Легкая цепь клона XPA.15.093

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> L-CDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(53)
<223> L-CDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (90)..(100)
<223> L-CDR3

<400> 21

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Ser Pro His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 22
<211> 99
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<220>
<221> PA3HOE
<223> XPA.15.096

<220>
<221> PA3HOE
<222> (26)..(33)
<223> L-CDR1

<220>
<221> PA3HOE
<222> (51)..(53)
<223> L-CDR2

<220>
<221> PA3HOE
<222> (90)..(99)
<223> L-CDR3

<400> 22

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Arg Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Asp Thr Phe Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Val

<210> 23
 <211> 100
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.094

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (90)..(100)
 <223> L-CDR3

<400> 23

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Ser Pro His Val
 100

<210> 24
 <211> 99
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.106

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 24

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Ser Gly Trp

<210> 25
 <211> 97
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.105

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (90)..(97)
 <223> L-CDR3

<400> 25

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Thr Trp Asp Ser Asn Thr
 85 90 95

Gln

<210> 26
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.100

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>

<221> PA3HOE
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (90)..(100)
 <223> L-CDR3

<400> 26

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 27
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> PA3HOE
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.124

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (26)..(34)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (52)..(54)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> PA3HOE

<222> (91)..(100)

<223> L-CDR3

<400> 27

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

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

<210> 28

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.121

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (23)..(33)

<223> L-CDR1

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (51)..(53)

<223> L-CDR2

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (90)..(100)

<223> L-CDR3

<400> 28

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

1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu
 85 90 95
 Ser Gly Trp Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 29
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.122

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 29

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Arg Asn
 20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Asn Gly Gln Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 30
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.127

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (90)..(100)
 <223> L-CDR3

<400> 30

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Ser Asp His Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50

55

60

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

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

<210> 31
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.125

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 31

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

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

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

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

Asn Leu Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 32
<211> 111
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Легкая цепь клона XPA.15.133

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> L-CDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(53)
<223> L-CDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (90)..(99)
<223> L-CDR3

<400> 32

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Val Ser Leu
85 90 95

Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110
 <210> 33
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона ХРА.15.135

 <220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

 <220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

 <220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

 <400> 33

 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

 Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

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

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

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

 Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

 <210> 34
 <211> 111
 <212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.139

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> L-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(53)

<223> L-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (90)..(99)

<223> L-CDR3

<400> 34

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Pro Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 35

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.138

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (90)..(100)
 <223> L-CDR3

<400> 35

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Asn Gly Phe Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 36
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.143

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>

<221> PA3HOE

<222> (51)..(53)

<223> L-CDR2

<220>

<221> PA3HOE

<222> (90)..(99)

<223> L-CDR3

<400> 36

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

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

<210> 37

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> PA3HOE

<223> Легкая цепь клона XPA.15.141

<220>

<221> PA3HOE

<222> (26)..(33)

<223> L-CDR1

<220>

<221> PA3HOE

<222> (51)..(53)

<223> L-CDR2

<220>

<221> PA3HOE
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 37

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Thr Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 38
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> PA3HOE
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.145

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 38

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

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

<210> 39
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.140

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 39

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

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

<210> 40
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.159

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 40

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Trp Asp Asp Thr Leu
 85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 41
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.167

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 41

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 42
<211> 111
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Легкая цепь клона XPA.15.169

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> L-CDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(53)
<223> L-CDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (90)..(99)
<223> L-CDR3

<400> 42

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 43
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.013

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (90)..(100)
 <223> L-CDR3

<400> 43

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Ser Pro His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 44
 <211> 111

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Легкая цепь клона ХРА.15.020

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> L-CDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(53)
<223> L-CDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (90)..(99)
<223> L-CDR3

<400> 44

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 45
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.017

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(34)

<223> L-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (52)..(54)

<223> L-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (91)..(100)

<223> L-CDR3

<400> 45

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

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

<210> 46

<211> 113

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.009

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(34)

<223> L-CDR1

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (52)..(54)

<223> L-CDR2

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (91)..(101)

<223> L-CDR3

<400> 46

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Leu Ser Ala His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

Gly

<210> 47

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.033

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> L-CDR1

<220>

<221> PA3HOE
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 47

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 48
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> PA3HOE
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.037

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> PA3HOE

<222> (90)..(99)

<223> L-CDR3

<400> 48

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

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

<210> 49

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.042

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> L-CDR1

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (51)..(53)

<223> L-CDR2

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (90)..(99)

<223> L-CDR3

<400> 49

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

1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 50
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Легкая цепь клона XPA.15.036

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(34)
<223> L-CDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (52)..(54)
<223> L-CDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (91)..(100)
<223> L-CDR3

<400> 50

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

His Leu His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 51
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.047

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (90)..(100)
 <223> L-CDR3

<400> 51

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50

55

60

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Ser Pro His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 52
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.007

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 52

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

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

<210> 53
<211> 111
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> ПАЗНОЕ
<223> Легкая цепь клона XPA.15.074

<220>
<221> ПАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> L-CDR1

<220>
<221> ПАЗНОЕ
<222> (51)..(53)
<223> L-CDR2

<220>
<221> ПАЗНОЕ
<222> (90)..(99)
<223> L-CDR3

<400> 53

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

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

100 105 110
 <210> 54
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона ХРА.15.085

 <220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

 <220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

 <220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (90)..(100)
 <223> L-CDR3

 <400> 54

 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

 Ser Pro His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

 <210> 55
 <211> 112
 <212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.075

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> L-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(53)

<223> L-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (90)..(100)

<223> L-CDR3

<400> 55

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Ser Pro His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 56

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.082

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 56

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

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

<210> 57
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.066

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>

<221> PA3HOE

<222> (51)..(53)

<223> L-CDR2

<220>

<221> PA3HOE

<222> (90)..(99)

<223> L-CDR3

<400> 57

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

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

<210> 58

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> PA3HOE

<223> Легкая цепь клона XPA.15.080

<220>

<221> PA3HOE

<222> (26)..(34)

<223> L-CDR1

<220>

<221> PA3HOE

<222> (52)..(54)

<223> L-CDR2

<220>

<221> PA3HOE

<222> (91)..(100)

<223> L-CDR3

<400> 58

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 59

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> PA3HOE

<223> Легкая цепь клона XPA.15.099

<220>

<221> PA3HOE

<222> (26)..(33)

<223> L-CDR1

<220>

<221> PA3HOE

<222> (51)..(53)

<223> L-CDR2

<220>

<221> PA3HOE

<222> (90)..(100)

<223> L-CDR3

<400> 59

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Ser Pro His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 60
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.102

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 60

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Trp Asp Asp Thr Leu
 85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 61
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона ХРА.15.115

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (39)..(39)
 <223> Хаа может быть любой аминокислотой встречающейся в природе

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (90)..(100)
 <223> L-CDR3

<400> 61

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Ser Pro His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 62
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.111

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 62

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

Ser Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn
 85 90 95

Asn Phe Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 64
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.146

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 64

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Asp Ser Asn Phe Gly Ser Asn
 20 25 30

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 65
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона ХРА.15.144

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(34)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (52)..(54)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (91)..(100)
 <223> L-CDR3

<400> 65

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Asn Gln Phe Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 66
 <211> 111
 <212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.154

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> L-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(53)

<223> L-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (90)..(99)

<223> L-CDR3

<400> 66

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Pro
85 90 95

Arg Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 67

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.158

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (90)..(100)
 <223> L-CDR3

<400> 67

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

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

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

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

Ile Gly His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 68
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.155

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>

<221> PA3HOE

<222> (51)..(53)

<223> L-CDR2

<220>

<221> PA3HOE

<222> (90)..(99)

<223> L-CDR3

<400> 68

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Pro
 85 90 95

Arg Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 69

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> PA3HOE

<223> Легкая цепь клона XPA.15.165

<220>

<221> PA3HOE

<222> (26)..(33)

<223> L-CDR1

<220>

<221> PA3HOE

<222> (51)..(53)

<223> L-CDR2

<220>

<221> PA3HOE
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 69

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

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

<210> 70
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> PA3HOE
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.023

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 70

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Trp Asp Asp Thr Leu
 85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 71
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.022

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 71

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Leu Gly Ser His
 20 25 30

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 72
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.019

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 72

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

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

<210> 73
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.021

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 73

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

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

<210> 74
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Легкая цепь клона XPA.15.006

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(34)
<223> L-CDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (52)..(54)
<223> L-CDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (91)..(100)
<223> L-CDR3

<400> 74

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 75
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.026

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 75

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 76
 <211> 111

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Легкая цепь клона ХРА.15.043

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(34)
<223> L-CDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (52)..(54)
<223> L-CDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (91)..(99)
<223> L-CDR3

<400> 76

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

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

<210> 77
<211> 109
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.048

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> L-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(53)

<223> L-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (90)..(97)

<223> L-CDR3

<400> 77

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

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

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

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

<210> 78

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.062

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> L-CDR1

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 78

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 79
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> PA3HOE
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.059

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>

<221> PA3HOE

<222> (90)..(99)

<223> L-CDR3

<400> 79

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 80

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> PA3HOE

<223> Легкая цепь клона XPA.15.064

<220>

<221> PA3HOE

<222> (26)..(33)

<223> L-CDR1

<220>

<221> PA3HOE

<222> (51)..(53)

<223> L-CDR2

<220>

<221> PA3HOE

<222> (90)..(99)

<223> L-CDR3

<400> 80

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 81
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.068

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 81

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Asn Asn

20 25 30
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Trp Asp Asp Thr Leu
 85 90 95
 Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 82
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.081

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 82

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Trp Asp Asp Thr Leu
 85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 83
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.065

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 83

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

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

<210> 85
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.086

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 85

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

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

<210> 86

<211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона ХРА.15.088

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (90)..(100)
 <223> L-CDR3

<400> 86

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 87
 <211> 110
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.193

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (92)..(99)
 <223> LCDR3

<400> 87

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
 1 5 10 15

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

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Thr Val
 35 40 45

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

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
 65 70 75 80

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

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

<210> 88
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> м XPA.15.194

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(31)

<223> LCDR1

<220>

<221> PA3HOE

<222> (49)..(51)

<223> LCDR2

<220>

<221> PA3HOE

<222> (88)..(97)

<223> LCDR3

<400> 88

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asn Ser Leu Arg Ser Phe Tyr Ala
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 89

<211> 115

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> PA3HOE

<223> Легкая цепь клона XPA.15.195

<220>

<221> PA3HOE

<222> (26)..(34)

<223> LCDR1

<220>

<221> PA3HOE

<222> (52)..(58)

<223> LCDR2

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (97)..(104)

<223> LCDR3

<400> 89

Gln Ala Met Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Arg Gln Lys Ser Gly Ser Pro Pro Gln Ser
 35 40 45

Val Leu Arg Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Ser Glu Arg Asp Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Ala Asn Ala Gly Ile
 65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Leu Ile Trp His Asn Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu
 100 105 110

Thr Val Leu
 115

<210> 90

<211> 110

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.196

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> LCDR1

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (51)..(53)

<223> LCDR2

<220>

<221> PA3HOE

<222> (92)..(99)

<223> LCDR3

<400> 90

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

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

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Thr Val
35 40 45

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

Gly Ser Ile His Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Val Gly
85 90 95

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

<210> 91

<211> 110

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> PA3HOE

<223> Легкая цепь клона XPA.15.197

<220>

<221> PA3HOE

<222> (26)..(33)

<223> LCDR1

<220>

<221> PA3HOE

<222> (51)..(53)

<223> LCDR2

<220>

<221> PA3HOE

<222> (92)..(99)

<223> LCDR3

<400> 91

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
 1 5 10 15

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

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Thr Val
 35 40 45

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

Gly Ser Ile His Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
 65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Val Gly
 85 90 95

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

<210> 92
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.198

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(31)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (49)..(51)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (88)..(97)
 <223> LCDR2

<400> 92

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Leu Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

Glu Asp Thr Arg Arg Pro Ser Glu Ile Pro Glu Arg Phe Ser Ala Ser
 50 55 60

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

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Ser Ser Gly Asn Glu
 85 90 95

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

<210> 93
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.199

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(34)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (52)..(54)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (91)..(100)
 <223> LCDR3

<400> 93

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Gly Ser Asp Ile Gly Thr Tyr
 20 25 30

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

Met Ile Tyr Glu Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60

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

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

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

<210> 94
 <211> 110
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.200

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(34)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (52)..(54)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (91)..(99)
 <223> LCDR3

<400> 94

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Leu Thr Ser Gly Ser Val Ser Thr Ser
 20 25 30

Tyr Tyr Pro Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Met
 35 40 45

Leu Val His Ser Thr Ser Thr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

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

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Tyr Met Gly Gly
 85 90 95

Gly Ile Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 95
 <211> 116
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.201

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(34)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (52)..(58)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(105)
 <223> LCDR2

<400> 95

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Ser Ser Ala Ser Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
 20 25 30

His Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
 35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser Ser Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Thr Gly Ile
 65 70 75 80

Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
 100 105 110

Leu Thr Val Leu
 115

<210> 96
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.202

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(34)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (52)..(54)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (91)..(100)
 <223> LCDR3

<400> 96

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

His Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

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

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

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

<210> 97
 <211> 110
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.203

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(34)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (52)..(54)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (91)..(99)
 <223> LCDR3

<400> 97

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Leu Asn Ser Ala Ser Val Ser Thr Tyr
 20 25 30

Ser Tyr Pro Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Met
 35 40 45

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

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

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Tyr Met Gly Ser
 85 90 95

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

<210> 98
 <211> 115
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона ХРА.15.204

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(34)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (52)..(58)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(104)
 <223> LCDR3

<400> 98

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Arg Ser Asp Ile Ser Val Gly Val
 20 25 30

Tyr Arg Ile Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Gln Tyr
 35 40 45

Leu Leu Ser Tyr Asn Ser Asp Ser Asn Asn His Gln Gly Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Ala Asn Ala Gly Ile
 65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Met Ile Trp His Ile Asn Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 100 105 110

Thr Val Leu
 115

<210> 99
 <211> 110
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.205

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> LCDR3

<400> 99

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ile Gly Ser Arg Ser Asp Ile Gly Tyr Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 100
 <211> 113
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.206

<220>
 <221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(34)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (52)..(54)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (91)..(102)
 <223> LCDR3

<400> 100

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

Tyr Tyr Ala His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Arg Leu
 35 40 45

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

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

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

Leu Ser Gly Pro Asn Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val
 100 105 110

Leu

<210> 101
 <211> 116
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.207

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(34)
 <223> LCDR1

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (52)..(58)

<223> LCDR2

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (97)..(105)

<223> LCDR3

<400> 101

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
 20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
 35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser Asn Lys Asp Gln Gly Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Thr Gly Ile
 65 70 75 80

Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
 100 105 110

Leu Thr Val Leu
 115

<210> 102

<211> 116

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.208

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (26)..(34)

<223> LCDR1

<220>

<221> PA3HOE
 <222> (26)..(58)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (97)..(105)
 <223> LCDR3

<400> 102

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
 20 25 30

His Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
 35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser Ser Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Thr Gly Ile
 65 70 75 80

Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 100 105 110

Leu Thr Val Leu
 115

<210> 103
 <211> 110
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> PA3HOE
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.209

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (26)..(34)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (52)..(54)

<223> LCDR2

<220>

<221> PA3HOE

<222> (91)..(99)

<223> LCDR3

<400> 103

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Leu Ser Ser Gly Ser Val Ser Thr Gly
20 25 30

Tyr Ser Pro Gly Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr
35 40 45

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

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

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Tyr Met Gly Ser
85 90 95

Gly Thr Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 104

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> PA3HOE

<223> Легкая цепь клона XPA.15.211

<220>

<221> PA3HOE

<222> (26)..(34)

<223> LCDR1

<220>

<221> PA3HOE

<222> (52)..(54)

<223> LCDR2

<220>

<221> PA3HOE

<222> (91)..(101)

<223> LCDR3

<400> 104

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 105

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.212

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(31)

<223> LCDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (49)..(51)

<223> LCDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (88)..(97)

<223> LCDR3

<400> 105

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
 1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Ala Ser Lys Ser Val
 20 25 30

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

Asp Asp Ser Val Arg Pro Ser Asp Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Asn Ser Ala Asn Thr Ala Thr Leu Thr Leu Thr Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80

Asp Glu Gly Glu Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Val Arg Ser Asp His
 85 90 95

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

<210> 106
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.213

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(34)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (52)..(54)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (91)..(100)
 <223> LCDR3

<400> 106

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
 20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Ala

	35						40										45		
Leu	Ile	Tyr	Ser	Thr	Ser	Asn	Lys	His	Ser	Trp	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe				
	50					55					60								
Ser	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val				
	65				70					75					80				
Gln	Pro	Glu	Asp	Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Leu	Tyr	Tyr	Gly	Gly				
				85					90					95					
Ala	Gln	Pro	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Gln	Leu	Thr	Val	Leu					
			100					105					110						

<210> 107
 <211> 110
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.214

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> LCDR3

<400> 107

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

Ala Ser Arg Ser Arg Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Arg Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Ala Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Trp Asp Ser Phe Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 108
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> ПАЗНОЕ
<223> Легкая цепь клона XPA.15.215

<220>
<221> ПАЗНОЕ
<222> (26)..(31)
<223> LCDR1

<220>
<221> ПАЗНОЕ
<222> (49)..(51)
<223> LCDR2

<220>
<221> ПАЗНОЕ
<222> (88)..(97)
<223> LCDR3

<400> 108

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

Ser Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Lys Asn Phe Tyr Ala
20 25 30

Thr Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Phe
35 40 45

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

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Thr Gly Ala Gln Ala Asp
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Pro Asp Ser Ser Asn Lys Leu

85

90

95

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

<210> 109
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.216

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (27)..(33)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(54)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (91)..(97)
 <223> LCDR3

<400> 109

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu
 85 90 95

Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 110
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.217

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (27)..(37)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (55)..(57)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (94)..(100)
 <223> LCDR3

<400> 110

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr
 20 25 30

Asn Gly Asp Thr Tyr Val Ser Trp Tyr Val Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Phe Ser Asp Val Ser Ser Arg Phe Phe Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Ala
 85 90 95

Met Tyr Leu Pro Leu Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 111
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.218

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(31)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (49)..(51)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (88)..(97)
 <223> LCDR3

<400> 111

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
 20 25 30

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

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

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

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

Leu Met Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 112
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.219

<220>

<221> PA3HOE
 <222> (26)..(34)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (52)..(54)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (91)..(100)
 <223> LCDR3

<400> 112

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 113
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> PA3HOE
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.220

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (26)..(31)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> PA3HOE

<222> (49)..(51)

<223> LCDR2

<220>

<221> PA3HOE

<222> (88)..(97)

<223> LCDR3

<400> 113

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

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

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

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

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

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

Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 114

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> PA3HOE

<223> Легкая цепь клона XPA.15.221

<220>

<221> PA3HOE

<222> (26)..(31)

<223> LCDR1

<220>

<221> PA3HOE

<222> (49)..(51)

<223> LCDR2

<220>

<221> PA3HOE

<222> (88)..(97)

<223> LCDR3

<400> 114

Ser Tyr Glu Leu Met Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

His Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 115

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.222

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(31)

<223> LCDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (49)..(51)

<223> LCDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (88)..(97)

<223> LCDR3

<400> 115

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 116
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона ХРА.15.223

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(31)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (49)..(51)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (88)..(97)
 <223> LCDR3

<400> 116

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

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

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

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

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

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

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

<210> 117
 <211> 109
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.224

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(31)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (49)..(51)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (88)..(97)
 <223> LCDR3

<400> 117

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 118
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Легкая цепь клона XPA.15.225

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(31)
<223> LCDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (49)..(51)
<223> LCDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (88)..(97)
<223> LCDR3

<400> 118

Ser Tyr Glu Leu Met Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

His Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 119
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.226

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(31)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (49)..(51)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (88)..(97)
 <223> LCDR3

<400> 119

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

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

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

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

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

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

Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 120
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона ХРА.15.227

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(31)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (49)..(51)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (88)..(97)
 <223> LCDR3

<400> 120

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 121
 <211> 110
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.228

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> LCDR3

<400> 121

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 122
 <211> 109
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.229

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (26)..(33)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (51)..(53)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (90)..(98)
 <223> LCDR3

<400> 122

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Ala Gly Gln
 1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 85 90 95

Asn Pro Leu Phe Gly Gly Ser Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 123
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> PA3HOE
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.230

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (26)..(31)
 <223> LCDR1

<220>

<221> PA3HOE
 <222> (49)..(51)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (88)..(97)
 <223> LCDR3

<400> 123

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
 20 25 30

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp Gln
 85 90 95

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

<210> 124
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> PA3HOE
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.231

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (26)..(31)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (49)..(51)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> PA3HOE

<222> (88)..(97)

<223> LCDR3

<400> 124

Ser	Ser	Glu	Leu	Thr	Gln	Asn	Pro	Ala	Val	Ser	Val	Ala	Leu	Gly	Gln
1				5					10					15	

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

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

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

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

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

Ala	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Gln	Leu	Thr	Val	Leu
			100					105			

<210> 125

<211> 109

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.232

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> LCDR1

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (51)..(53)

<223> LCDR2

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (88)..(96)

<223> LCDR3

<400> 125

Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Asn Pro Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

- <210> 126
- <211> 109
- <212> БЕЛОК
- <213> Homo sapiens

- <220>
- <221> РАЗНОЕ
- <223> Легкая цепь клона XPA.15.233

- <220>
- <221> РАЗНОЕ
- <222> (26)..(33)
- <223> LCDR1

- <220>
- <221> РАЗНОЕ
- <222> (51)..(53)
- <223> LCDR2

- <220>
- <221> РАЗНОЕ
- <222> (88)..(96)
- <223> LCDR3

- <400> 126

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 85 90 95

Asn Pro Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 127
 <211> 109
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.234

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (88)..(96)
 <223> LCDR3

<400> 127

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Ala Gly Gln
 1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30

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

Ile Phe Asp Asn Asp Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
 85 90 95

Thr His Trp Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 129
 <211> 107
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.236

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (27)..(32)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (50)..(52)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (99)..(105)
 <223> LCDR3

<400> 129

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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Thr Asn Ser Leu Glu Ala
 65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 130
 <211> 107
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона ХРА.15.237

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (27)..(32)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (50)..(52)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (99)..(105)
 <223> LCDR3

<400> 130

Asp 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 Gln Gly Ile Ser Asn Ser
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Leu
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Leu Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 131
 <211> 108
 <212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.226

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.238

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (27)..(32)

<223> LCDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (50)..(52)

<223> LCDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (99)..(105)

<223> LCDR3

<400> 131

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Arg Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asn Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 132

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.239

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (27)..(37)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (55)..(57)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (94)..(100)
 <223> LCDR3

<400> 132

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

Leu Gln Thr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 133
 <211> 106
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.241

<220>

<221> PA3HOE
 <222> (27)..(32)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (50)..(52)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (99)..(104)
 <223> LCDR3

<400> 133

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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Asn
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Thr Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala 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 Tyr Asn Ser Glu Ile Ser
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 134
 <211> 106
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> PA3HOE
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.242

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (27)..(32)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> PA3HOE

<222> (50)..(52)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (99)..(104)
 <223> LCDR3

<400> 134

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

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Leu
 35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Arg Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 135
 <211> 107
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> PA3HOE
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.243

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (27)..(32)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (50)..(52)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (99)..(105)

<223> LCDR3

<400> 135

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 136

<211> 107

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.244

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (27)..(32)

<223> LCDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (50)..(52)

<223> LCDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (99)..(105)

<223> LCDR3

<400> 136

Asp 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 Gln Gly Ile Ser Ser Ala
 20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Thr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys His Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Asp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 137
 <211> 107
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.245

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (27)..(32)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (50)..(52)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (99)..(105)
 <223> LCDR3

<400> 137

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp
 20 25 30

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

Tyr Thr Thr Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 138
 <211> 108
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.246

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (27)..(33)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (100)..(106)
 <223> LCDR3

<400> 138

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Ser
 20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Gly Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

Leu Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Arg Ser Gln
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 139
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Легкая цепь клона XPA.15.247

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (27)..(37)
<223> LCDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (55)..(57)
<223> LCDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (94)..(100)
<223> LCDR3

<400> 139

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Leu Ser Leu Val Tyr Gly
20 25 30

Asp Glu Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Leu Tyr Lys Val Ser Asp Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Asp Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
 85 90 95

Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 140
 <211> 107
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.248

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (27)..(32)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (50)..(52)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (99)..(105)
 <223> LCDR3

<400> 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
 1 5 10 15

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

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45

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

Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Lys Ser Leu Glu Ala
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 141
 <211> 107
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.249

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (27)..(32)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (50)..(52)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (99)..(105)
 <223> LCDR3

<400> 141

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 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ala Gly Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asp Ser Tyr Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 142
 <211> 107
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.250

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (27)..(32)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (50)..(52)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (99)..(105)
 <223> LCDR3

<400> 142

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 143
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.272

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(34)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (52)..(54)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (91)..(100)
 <223> LCDR3

<400> 143

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Leu Gly Thr Ile Asn Asp Val Gly Leu Tyr
 20 25 30

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

Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60

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

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

Ser Asn Phe Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 144
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.275

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(34)
 <223> LCDR1

<220>

<221> PA3HOE
 <222> (52)..(54)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (91)..(99)
 <223> LCDR3

<400> 144

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Leu Thr Ser Gly Ser Val Ser Thr Arg
 20 25 30

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

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

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

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

Asp Ile Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 145
 <211> 110
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> PA3HOE
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.282

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (26)..(33)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (51)..(53)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> PA3HOE

<222> (90)..(98)

<223> LCDR3

<400> 145

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Ala Gly Gln
 1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 85 90 95

Asn Pro Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 146

<211> 110

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<223> Легкая цепь клона XPA.15.284

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> LCDR1

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (51)..(53)

<223> LCDR2

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (90)..(98)

<223> LCDR3

<400> 146

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

1	5	10	15												
Lys	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Asn
			20					25					30		
Tyr	Val	Thr	Trp	Tyr	Gln	His	Val	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
		35					40					45			
Ile	Phe	Asp	Asn	Asp	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
	50					55					60				
Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Ala	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln
65					70					75					80
Thr	Gly	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu
				85					90					95	
Asn	Pro	Leu	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Gln	Leu	Thr	Val	Leu	Gly		
			100					105					110		

<210> 147
 <211> 114
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.293

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (27)..(38)
 <223> LCDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (56)..(58)
 <223> LCDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (95)..(101)
 <223> LCDR3

<400> 147

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

Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asp	Ser
			20					25					30		

Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Val Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Met Tyr Ser Leu Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
 65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
 85 90 95

Arg Ile Glu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys Arg

<210> 148
 <211> 113
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.110

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (97)..(101)
 <223> L-CDR3

<400> 148

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

Pro Ile Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

	35		40		45														
Ile	Tyr	Asn	Asn	Asp	Gln	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser				
	50					55					60								
Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Arg				
65					70					75					80				
Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Trp	Asp	Asp	Ser	Leu				
				85					90					95					
Asn	Gly	Pro	Val	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu				
			100					105						110					

Gly

<210> 149
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.120

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(53)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (90)..(99)
 <223> L-CDR3

<400> 149

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

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

<210> 150
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Легкая цепь клона XPA.15.163

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(34)
 <223> L-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (52)..(54)
 <223> L-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (91)..(100)
 <223> L-CDR3

<400> 150

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Leu
 1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu

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

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 152
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.015.189

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(108)
 <223> H-CDR3

<400> 152

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Val Ala 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 Tyr
 20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Gln 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 Gly 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 Gly Val Ser Gly Tyr Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 153
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.015.176

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> H-CDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(58)
<223> H-CDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(108)
<223> H-CDR3

<400> 153

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Glu Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln 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 Gly 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 Gly Val Ser Gly Tyr Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 154
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Mus musculus

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.015.178

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> H-CDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(58)
<223> H-CDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(108)
<223> H-CDR3

<400> 154

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Glu Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 155
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.015.183

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(108)
 <223> H-CDR3

<400> 155

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Glu Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

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

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 156
 <211> 116
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.015.188

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(105)
 <223> H-CDR3

<400> 156

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 Ser
 20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ser Ala Phe
 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 Arg Arg Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 157

<211> 116
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.015.185

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(105)
 <223> H-CDR3

<400> 157

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 Ser
 20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Lys Trp Ile
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ser Asn 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 Arg Arg Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 158
 <211> 116
 <212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.015.192

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> H-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> H-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(105)

<223> H-CDR3

<400> 158

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 Ser
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ser Ala Phe
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 Arg Arg Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 159

<211> 119

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.015.177

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(108)
 <223> H-CDR3

<400> 159

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Glu Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Glu Ala Thr Leu Ile 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 Gly Val Ser Gly Tyr Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 160
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>

<221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.015.175

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(108)
 <223> H-CDR3

<400> 160

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Glu Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Ile 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 Gly Val Ser Gly Tyr Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 161
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> *Mus musculus*

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.015.179

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (97)..(108)
 <223> H-CDR3

<400> 161

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Val Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Arg 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 Gly Val Ser Gly Tyr Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 162
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> PA3HOE
 <223> Тяжелая цепь клона XPA.015.184

<220>

<221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(108)
 <223> H-CDR3

<400> 162

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Val Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Arg 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 Gly Val Ser Gly Tyr Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 163
 <211> 116
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.015.181

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)

<223> H-CDR1

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> H-CDR2

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (97)..(105)

<223> H-CDR3

<400> 163

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ala Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln His 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 Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Arg Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 164

<211> 116

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.015.182

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> H-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> H-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(105)

<223> H-CDR3

<400> 164

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ala Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln His 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 Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Arg Arg Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 165

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.015.186

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> H-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> H-CDR2

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (97)..(109)

<223> H-CDR3

<400> 165

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Arg 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 Arg 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 His Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Arg Ser Lys Ala Thr Leu Thr Gly Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Asp Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Ile Val Ser Ser
115 120

<210> 166

<211> 119

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.015.187

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> H-CDR1

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> H-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(108)

<223> H-CDR3

<400> 166

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Gln 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 Gly Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Val Ser Gly Tyr Gly Ala Val Asp His Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 167

<211> 115

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона XPA.015.190

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> H-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> H-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(104)
 <223> H-CDR3

<400> 167

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Glu Glu 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 Asn Tyr
 20 25 30

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

Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly His Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Thr Ile
 50 55 60

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

Leu Gln Leu Ser His Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Thr Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 168
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона XPA.015.191

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(109)

<223> H-CDR3

<400> 168

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 Ile Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Thr 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 Tyr Gly Ser Thr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 169

<211> 115

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.015.173

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> H-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> H-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(104)

<223> H-CDR3

<400> 169

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 Asn Tyr
 20 25 30

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

Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly His Tyr Ile Asp Tyr Pro Asp Asn Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Thr Asn Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ala
 115

<210> 170

<211> 113

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.015.174

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> H-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> H-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(102)

<223> H-CDR3

<400> 170

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro 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

Asp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Ala

<210> 171
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.023

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(109)
 <223> H-CDR3

<400> 171

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 172
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.068

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(109)
 <223> H-CDR3

<400> 172

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 173
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.081

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(109)
 <223> H-CDR3

<400> 173

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 174
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА015.159

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(109)
 <223> H-CDR3

<400> 174

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 175
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона XPA.15.171

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(109)
 <223> H-CDR3

<400> 175

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 176
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.102

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(109)
 <223> H-CDR3

<400> 176

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 177
<211> 118
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.093

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> H-CDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(58)
<223> H-CDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(107)
<223> H-CDR3

<400> 177

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg His Lys Gly Leu Gln Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 178
<211> 118
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.094

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> H-CDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(58)
<223> H-CDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(107)
<223> H-CDR3

<400> 178

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg His Lys Gly Leu Gln Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 179
<211> 118
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона XPA.15.013

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> H-CDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(58)
<223> H-CDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(107)
<223> H-CDR3

<400> 179

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg His Lys Gly Leu Gln Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 180
 <211> 118
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.047

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(107)
 <223> H-CDR3

<400> 180

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg His Lys Gly Leu Gln Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 181
 <211> 118
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.075

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(107)
 <223> H-CDR3

<400> 181

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Trp Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg His Lys Gly Leu Gln Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 182
 <211> 118
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.115

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(107)
 <223> H-CDR3

<400> 182

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg His Lys Gly Leu Gln Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 183
 <211> 121
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.065

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(57)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (96)..(110)
 <223> H-CDR3

<400> 183

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

Ser Tyr Ile His Ala Gly Gly Gly Thr His Tyr Ala Asn Ser Val Lys
 50 55 60

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

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

Arg Asp Leu His Trp Glu Gly Trp Gly Leu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 184
 <211> 121
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.086

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(57)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (96)..(110)
 <223> H-CDR3

<400> 184

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

Ser Tyr Ile His Ala Gly Gly Gly Thr His Tyr Ala Asn Ser Val Lys
 50 55 60

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

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

Arg Asp Leu His Trp Glu Gly Trp Gly Leu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 185
 <211> 121
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.106

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(57)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (96)..(110)
 <223> H-CDR3

<400> 185

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

Ser Tyr Ile His Ala Gly Gly Gly Thr His Tyr Ala Asn Ser Val Lys
 50 55 60

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

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

Arg Asp Leu His Trp Glu Gly Trp Gly Leu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 186
 <211> 121
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.082

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(57)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (96)..(110)
 <223> H-CDR3

<400> 186

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

Ser Tyr Ile His Ala Gly Gly Gly Thr His Tyr Ala Asn Ser Val Lys
 50 55 60

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

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

Arg Asp Leu His Trp Glu Gly Trp Gly Leu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 187
 <211> 129
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.088

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(118)
 <223> H-CDR3

<400> 187

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Arg Gly Ser Trp Asp Thr Thr Gly Tyr Tyr Asn Tyr Tyr
 100 105 110

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

Ser

<210> 188
 <211> 129
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.100

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(118)
 <223> H-CDR3

<400> 188

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Arg Gly Ser Trp Asp Thr Thr Gly Tyr Tyr Asn Tyr Tyr
 100 105 110

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

Ser

<210> 189
 <211> 129
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.163

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(118)
 <223> H-CDR3

<400> 189

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Arg Gly Ser Trp Asp Thr Thr Gly Tyr Tyr Asn Tyr Tyr
 100 105 110

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

Ser

<210> 190
 <211> 118
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.120

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(107)
 <223> H-CDR3

<400> 190

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gln Val Gly Gly Gly Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 191
<211> 118
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.059

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> H-CDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(58)
<223> H-CDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(107)
<223> H-CDR3

<400> 191

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gln Val Gly Gly Gly Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 192
 <211> 117
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.022

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(106)
 <223> H-CDR3

<400> 192

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Arg Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Arg Gly Tyr Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 193
 <211> 117
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.021

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(57)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (96)..(106)
 <223> H-CDR3

<400> 193

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

Ser Ala Ile Gly Thr Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 194
 <211> 120

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.026

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> H-CDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(58)
<223> H-CDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(109)
<223> H-CDR3

<400> 194

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 195
<211> 118
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.048

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(107)
 <223> H-CDR3

<400> 195

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Arg Tyr Ala Asp Val Ala Asn Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Glu Trp Leu Asp His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 196
 <211> 116
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.064

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(105)
 <223> H-CDR3

<400> 196

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

Ala Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Ser Gln Ser Thr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 197
 <211> 118
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.077

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> H-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> H-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(107)

<223> H-CDR3

<400> 197

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Val Ile Ser Lys Asp Gly Ser Ser Thr Asp Tyr Ala His Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Asp Trp Ile Pro Gly Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 198

<211> 126

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.096

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> H-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> H-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(115)

<223> H-CDR3

<400> 198

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Arg Glu Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Thr Thr Asp Leu Gly Arg Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Ala
 100 105 110

Pro Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 199

<211> 119

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.105

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> H-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> H-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(108)

<223> H-CDR3

<400> 199

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp His Ser Ser Ser Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 200

<211> 129

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.110

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> H-CDR1

<220>

<221> PA3HOE

<222> (51)..(58)

<223> H-CDR2

<220>

<221> PA3HOE

<222> (97)..(118)

<223> H-CDR3

<400> 200

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Lys Gly Tyr Cys Ser Ser Thr Ser Cys Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110

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

Ser

<210> 201

<211> 119

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.124

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> H-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(57)

<223> H-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (96)..(108)

<223> H-CDR3

<400> 201

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Ile Asn Trp Asn Asp Gly Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 202

<211> 119

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.121

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> H-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(56)

<223> H-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (95)..(108)

<223> H-CDR3

<400> 202

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Arg Lys Gly
 50 55 60

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

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

His Ala Asp Gln Trp Pro Gly Ser Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 203

<211> 116

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.122

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> H-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(56)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (95)..(105)
 <223> H-CDR3

<400> 203

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Arg Lys Gly
 50 55 60

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

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

Gly Gly Val Gly Asp Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 204
 <211> 123
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.127

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)

<223> H-CDR2

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (97)..(112)

<223> H-CDR3

<400> 204

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Phe
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ser Asp Val Glu Gly Gly Tyr Phe His Asn Ser Gly Pro Asp His
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 205

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.015.125

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> H-CDR1

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> H-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(109)

<223> H-CDR3

<400> 205

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Pro Val Gly Ile Ser Gly Asn Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 206

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.133

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> H-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> H-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(109)

<223> H-CDR3

<400> 206

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Asp Leu Gly Ile Gly Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 207

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.135

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> H-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> H-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(109)

<223> H-CDR3

<400> 207

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 208

<211> 118

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.139

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> H-CDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> H-CDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(107)

<223> H-CDR3

<400> 208

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Tyr Ile His Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Ser Gly Trp Leu Val Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 209
 <211> 121
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.138

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(110)
 <223> H-CDR3

<400> 209

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1		5						10						15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Glu	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75				80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Val	Arg	Trp	Tyr	Lys	Asp	Ser	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
		115					120								

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

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.143

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(107)
 <223> H-CDR3

<400> 210

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	

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

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

Ala His Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Glu Ser Val
 50 55 60

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

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

Gly Lys Leu Arg Gly Gly Ala Tyr Asn Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

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

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона XPA.15.145

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(107)
 <223> H-CDR3

<400> 211

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

	20		25		30										
Ala	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
	35						40					45			
Ser	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Ala	Lys	Gly	Ser	Gln	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
			100					105					110		
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
															115

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

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.140

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(112)
 <223> H-CDR3

<400> 212

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Val Arg Glu Ala Trp Arg Glu Asn Asn Asp Trp Tyr Glu Leu Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 213
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.167

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (97)..(109)
 <223> H-CDR3

<400> 213

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 214
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона XPA.15.169

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> H-CDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(56)
<223> H-CDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (95)..(109)
<223> H-CDR3

<400> 214

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Arg Lys Gly
 50 55 60

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

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

Glu Val Glu Tyr Ser Ser Ser Trp Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 215
 <211> 123
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона XPA.15.020

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(57)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (96)..(112)
 <223> H-CDR3

<400> 215

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

Ser Leu Ile Tyr Arg Asp Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Arg

50

55

60

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

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

Arg Glu Ser Thr Arg Leu Arg Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 216
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.017

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> H-CDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(57)
<223> H-CDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (96)..(110)
<223> H-CDR3

<400> 216

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Val Ile Tyr Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 217
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.033

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> H-CDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(58)
<223> H-CDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(105)
<223> H-CDR3

<400> 217

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

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

Leu Asp Trp Ser Ser Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 219
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.042

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(109)
 <223> H-CDR3

<400> 219

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

Ser Tyr Ile Ser Gly Ser Gly Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Arg Val Gly Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 220
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.036

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(111)
 <223> H-CDR3

<400> 220

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 221
 <211> 121
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.007

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(110)
 <223> H-CDR3

<400> 221

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Trp Ser Asp Tyr Trp Gly

100

105

110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 222
 <211> 118
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.074

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(107)
 <223> H-CDR3

<400> 222

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Ser Ser Asp Trp Tyr Ile Asn Ser Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 223
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.066

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> H-CDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(58)
<223> H-CDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(109)
<223> H-CDR3

<400> 223

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Pro Ser Gly Ala Tyr Pro Thr Pro Phe Asp Asn Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 224
 <211> 118
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.080

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(107)
 <223> H-CDR3

<400> 224

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Ile Trp Ser Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 225
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.111

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> H-CDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> H-CDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(109)
 <223> H-CDR3

<400> 225

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Phe
 115 120

<210> 226

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

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.193

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(113)
 <223> HCDR3

<400> 226

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Gly Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Leu Val Asp Pro Glu Asn Gly Glu Thr Glu Tyr Gly Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Ser Ser Ser Gly Tyr Phe Arg Val Asp Gly Phe Asp
 100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 227
 <211> 121
 <212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.194

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> HCDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(110)

<223> HCDR3

<400> 227

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 228

<211> 119

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.195

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(108)
 <223> HCDR3

<400> 228

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Thr His His Ala Ser Gly Arg Gly Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 229
 <211> 124
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.196

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (99)..(113)
 <223> HCDR3

<400> 229

Gln Val Gln Val Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly His
 20 25 30

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

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

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

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

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

Val Trp Gly Lys Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 230
 <211> 124
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.197

<220>

<221> PA3HOE

<222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> PA3HOE

<222> (51)..(58)

<223> HCDR2

<220>

<221> PA3HOE

<222> (97)..(113)

<223> HCDR3

<400> 230

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly His
 20 25 30

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

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

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

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

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

Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 231

<211> 121

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> PA3HOE

<223> Тяжелая цепь клона XPA.15.198

<220>

<221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(110)
 <223> HCDR3

<400> 231

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 232
 <211> 117
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.199

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (51)..(57)

<223> HCDR2

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (96)..(106)

<223> HCDR3

<400> 232

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser 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 Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 233

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.200

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> HCDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(111)

<223> HCDR3

<400> 233

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Tyr Gly Tyr Arg Phe Ser Asp Asn
 20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Glu Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg His Ala Pro Leu Ala Val Ala Gly Met Ala Leu Gly Asp Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 234

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.202

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(57)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (96)..(111)
 <223> HCDR3

<400> 234

Gln Leu Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

Tyr Tyr Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asp Ile Ser His Thr Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Thr Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Asn Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 235
 <211> 126
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.203

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(115)

<223> HCDR3

<400> 235

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Ser Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Ser His Gly Pro Glu Tyr
 100 105 110

Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 236

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.204

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> HCDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(111)

<223> HCDR3

<400> 236

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 237

<211> 126

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.205

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> HCDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(115)

<223> HCDR3

<400> 237

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser His Tyr Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Gln Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

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

<210> 238

<211> 117

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.206

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> HCDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(106)

<223> HCDR3

<400> 238

Gln Met 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 Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Arg Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln 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 Tyr Thr Ser Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 239

<211> 118

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.207

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> HCDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(105)

<223> HCDR3

<400> 239

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

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

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

Val Arg Asp Asn His Gly Trp Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 240
 <211> 127
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.208

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(116)
 <223> HCDR3

<400> 240

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Thr Lys Gly Ser Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
 100 105 110

Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 241
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.209

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(111)
 <223> HCDR3

<400> 241

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Gln Gly Tyr Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Glu Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

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

Leu Glu Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg His Ala Pro Leu Ala Val Ala Gly Met Ala Leu Gly Asp Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 242
 <211> 133
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.210

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(122)
 <223> HCDR3

<400> 242

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 130

<210> 243
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.211

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(57)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (96)..(109)
 <223> HCDR3

<400> 243

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Gly Pro Ser Gly Trp Tyr Ile Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 244
 <211> 121
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.212

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(35)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (53)..(61)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (100)..(110)
 <223> HCDR3

<400> 244

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Thr Asp Tyr Ala
 50 55 60

Leu Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu His Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Trp Leu Gly Tyr Phe Asp Phe Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 245
 <211> 117
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.213

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(106)
 <223> HCDR3

<400> 245

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Ser Phe Pro Ser Tyr
 20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Gln Thr Thr Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Phe Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 246
 <211> 116
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона XPA.15.214

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(105)
 <223> HCDR3

<400> 246

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg His Glu Leu Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 247
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.215

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(111)
 <223> HCDR3

<400> 247

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 248
<211> 128
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.216

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> HCDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(58)
<223> HCDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(117)
<223> HCDR3

<400> 248

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Glu Tyr Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 249
<211> 131
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.217

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> HCDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(62)
<223> HCDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (101)..(120)
<223> HCDR3

<400> 249

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Gln Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

Thr Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Phe Ala Asn Tyr
50 55 60

Ala Leu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr
65 70 75 80

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

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Asp Ser Trp Ser His Glu Asp Tyr
100 105 110

Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 250
<211> 129
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.218

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> HCDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(58)
<223> HCDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(118)
<223> HCDR3

<400> 250

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Arg Val Phe Pro Asp Tyr Tyr Asp Ser Ile Ala Ser Asn
100 105 110

Tyr Pro Leu Asp Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 251
<211> 118
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.219

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> HCDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(58)
<223> HCDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(107)
<223> HCDR3

<400> 251

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Ile Leu Gly Val Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 252
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.220

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(108)
 <223> HCDR3

<400> 252

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 253
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.221

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> HCDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(58)
<223> HCDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(110)
<223> HCDR3

<400> 253

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Met
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Trp Asn Ser Ala Asn Ile Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Asp Thr Thr Met Ile Tyr Tyr Ala Met Ala Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 254
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона XPA.15.222

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> HCDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(55)
<223> HCDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(108)
<223> HCDR3

<400> 254

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 255
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.223

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> HCDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(58)
<223> HCDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(106)
<223> HCDR3

<400> 255

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Trp Gly Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 256
 <211> 128
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.224

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(117)
 <223> HCDR3

<400> 256

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ser Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Asp Pro Tyr Tyr
 100 105 110

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

<210> 257
 <211> 121
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.225

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(110)
 <223> HCDR3

<400> 257

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Met
 1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Trp Asn Ser Ala Asn Ile Val Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Val Lys Gly Asp Thr Thr Met Ile Tyr Tyr Ala Met Ala Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 258
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.226

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(108)
 <223> HCDR3

<400> 258

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 259
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.227

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> HCDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(58)
<223> HCDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(105)
<223> HCDR3

<400> 259

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 260
<211> 118
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.228

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> HCDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(58)
<223> HCDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(107)
<223> HCDR3

<400> 260

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Val Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Gly Arg Ile Ser Thr Pro Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 261
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.229

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(34)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (52)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(108)
 <223> HCDR3

<400> 261

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 262
 <211> 116
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.230

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(105)
 <223> HCDR3

<400> 262

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Trp Asp Ala Gly Tyr Ser Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 263
 <211> 119

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.231

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> HCDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(58)
<223> HCDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(108)
<223> HCDR3

<400> 263

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Ser Ser
 20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Arg Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Val Gly Ala Ser Gly Trp Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 264
<211> 118
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.232

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(107)
 <223> HCDR3

<400> 264

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Asp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asp Lys Gln Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Arg Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Thr Arg Glu Gly Asn Gly Arg Glu Ile Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 265
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.233

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(109)
 <223> HCDR3

<400> 265

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe His Ser Tyr
 20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Asp Phe Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Val Asn Trp Asn Tyr Gly Gly Thr Ser Asp Ser Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 266
 <211> 117
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.234

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(34)

<223> HCDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (52)..(58)

<223> HCDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(106)

<223> HCDR3

<400> 266

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Val Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 267

<211> 119

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.235

<220>

<221> PA3HOE

<222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> PA3HOE

<222> (51)..(58)

<223> HCDR2

<220>

<221> PA3HOE

<222> (97)..(108)

<223> HCDR3

<400> 267

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Cys
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Glu Ala Tyr Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 268

<211> 117

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.236

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(106)
 <223> HCDR3

<400> 268

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Trp Gly Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 269
 <211> 121
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.237

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> HCDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(110)

<223> HCDR3

<400> 269

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Asp Tyr
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Trp Asn Gly Gly Phe Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ser Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Gly Ala Ser Tyr Asp Ser Tyr Ala Ala Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 270

<211> 119

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.238

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(108)
 <223> HCDR3

<400> 270

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Asp Pro Arg Val Val His Arg Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 271
 <211> 125
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.239

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(57)

<223> HCDR2

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (96)..(114)

<223> HCDR3

<400> 271

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Lys Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Glu
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Thr Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Ser Phe Tyr Phe Glu Ser Ser Arg Ser Trp Asn Asp Leu Phe
100 105 110

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 272

<211> 125

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.240

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (51)..(57)

<223> HCDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (96)..(114)

<223> HCDR3

<400> 272

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Lys Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Gly
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp Ser Phe Tyr Phe Glu Ser Ser Arg Ser Trp Asn Asp Leu Phe
 100 105 110

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 273

<211> 118

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона XPA.15.241

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> HCDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(107)

<223> HCDR3

<400> 273

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Leu Ile Ser Trp Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ala Arg Gly Val Val Ile Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 274

<211> 125

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.242

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(57)

<223> HCDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (96)..(114)

<223> HCDR3

<400> 274

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Lys Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Glu
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp Ser Phe Tyr Phe Glu Ser Ser Arg Ser Trp Asn Asp Leu Phe
 100 105 110

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 275

<211> 118

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.243

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> HCDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(107)

<223> HCDR3

<400> 275

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys His Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Arg Gly Ala Trp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 276
 <211> 124
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.244

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(113)
 <223> HCDR3

<400> 276

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg Ala Arg Gly Val Trp Met Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 278
 <211> 118
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона XPA.15.246

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(107)
 <223> HCDR3

<400> 278

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Leu Ile Ser Trp Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ala Arg Gly Val Val Ile Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 279
 <211> 118
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.247

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(107)
 <223> HCDR3

<400> 279

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg His Glu Trp Gly Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 280
 <211> 117
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.248

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> ПАЗНОЕ
 <222> (97)..(106)
 <223> HCDR3

<400> 280

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 281
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.249

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> HCDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(58)
<223> HCDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(110)
<223> HCDR3

<400> 281

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Asp Arg Val Gly Ala Ala Asn Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 282
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона XPA.15.250

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(109)
 <223> HCDR3

<400> 282

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Lys Asn Tyr
 20 25 30

Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Asp Ile Lys Gly Asp Gly Ser Arg Gln His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ser Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Thr Asp Pro Pro Trp Asp Arg Asp Ala Phe Asp Leu Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 283
 <211> 118
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.272

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(107)
 <223> HCDR3

<400> 283

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Gln Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Met Asp Tyr Ile Phe Asp Ile Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 284
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.275

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(33)
<223> HCDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (51)..(58)
<223> HCDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(109)
<223> HCDR3

<400> 284

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Asp Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gly Ile Ser Leu Arg Gly Ser Asp Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Phe Arg Trp Pro Val Thr Pro Phe Asp His Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 285
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> РАЗНОЕ
<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.282

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (26)..(34)
<223> HCDR1

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (52)..(58)
<223> HCDR2

<220>
<221> РАЗНОЕ
<222> (97)..(110)
<223> HCDR3

<400> 285

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Pro Asp Tyr Ser Asn Tyr Gly Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 286
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона XPA.15.284

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(34)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (52)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(108)
 <223> HCDR3

<400> 286

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Val Gly Ala Ala Ala Ala Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 287
 <211> 125
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.293

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (52)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(115)
 <223> HCDR3

<400> 287

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Lys Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Glu
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp Ser Phe Tyr Phe Glu Ser Ser Arg Ser Trp Asn Asp Leu Phe
 100 105 110

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 288
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.006

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(109)
 <223> HCDR3

<400> 288

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ala Thr Gly Ile Gly Gly Tyr His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Gln
 115 120

<210> 289
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.009

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(109)
 <223> HCDR3

<400> 289

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Asn Asn Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ala Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Arg Arg Phe Leu Glu Trp Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Gln
 115 120

<210> 290
 <211> 117
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.019

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(57)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (96)..(106)
 <223> HCDR3

<400> 290

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Gly Thr Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Lys Ser Arg Trp Leu Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Gln

115

<210> 291
 <211> 123
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.043

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(112)
 <223> HCDR3

<400> 291

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
 20 25 30

Tyr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Glu Ile Pro Gly Arg Trp Leu Gln Leu Gly Gly Phe Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Arg Leu
 115 120

<210> 292
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.062

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(109)
 <223> HCDR3

<400> 292

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Val Gly Leu Ser Gly Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 293

<211> 118
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.085

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(107)
 <223> HCDR3

<400> 293

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg His Lys Gly Leu Gln Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Phe
 115

<210> 294
 <211> 118
 <212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.099

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> HCDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(107)

<223> HCDR3

<400> 294

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Lys Gly Leu Gln Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Gln
115

<210> 295

<211> 119

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.141

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> HCDR2

<220>

<221> РАЗНОЕ

<222> (97)..(106)

<223> HCDR3

<400> 295

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Ala Tyr Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Arg Ser Pro Leu Lys Asp Gly Phe Asp Ile Trp Gly Leu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Thr Gln
 115

<210> 296

<211> 123

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.142

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(112)
 <223> HCDR3

<400> 296

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Phe
 20 25 30

Ala Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Ser Asp Val Glu Gly Gly Tyr Phe His Asn Ser Gly Pro Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 297
 <211> 129
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.144

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (97)..(118)
 <223> HCDR3

<400> 297

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Asn Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Arg Gly Ser Trp Asp Thr Thr Gly Tyr Tyr Asn Tyr Tyr
 100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 115 120 125

Ser

<210> 298
 <211> 118
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.146

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(57)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(107)
 <223> HCDR2

<400> 298

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Thr Val Ser Ala Thr Gly Pro His Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Ala
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gln Val Gly Gly Gly Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 299
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.154

<220>

<221> PA3HOE

<222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> PA3HOE

<222> (51)..(58)

<223> HCDR2

<220>

<221> PA3HOE

<222> (97)..(109)

<223> HCDR3

<400> 299

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn
 20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Val Gly Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 300

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> PA3HOE

<223> Тяжелая цепь клона XPA.15.155

<220>

<221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)
 <223> HCDR1

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (97)..(109)
 <223> HCDR3

<400> 300

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn
 20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Val Gly Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 301
 <211> 121
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.158

<220>
 <221> РАЗНОЕ
 <222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (51)..(58)

<223> HCDR2

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (97)..(110)

<223> HCDR3

<400> 301

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Pro Thr Val Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 302

<211> 117

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.165

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (51)..(56)

<223> HCDR2

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (96)..(107)

<223> HCDR3

<400> 302

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn
 20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Arg Lys Gly
 50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
 65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 85 90 95

Leu Asp Trp Ser Ser Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 303

<211> 124

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<223> Тяжелая цепь клона ХРА.15.196 проверенная

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (26)..(33)

<223> HCDR1

<220>

<221> ПАЗНОЕ

<222> (51)..(58)
 <223> HCDR2

<220>
 <221> PA3HOE
 <222> (99)..(113)
 <223> HCDR3

<400> 303

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly His
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Ser Ser Ser Ser Trp Pro Val Tyr Phe Tyr Tyr Met Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Lys Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело, связывающееся с (i) рецептором инсулина или (ii) комплексом, включающим инсулин и рецептор инсулина, или связывающееся с (i) и (ii), с равновесной константой диссоциации K_D 10^{-5} М или менее; при этом антитело способно усиливать аффинность связывания между инсулином и рецептором инсулина примерно от 5 до 200 раз.

2. Аллостерическое агонистическое антитело, связывающееся с рецептором инсулина с аффинностью 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} М или менее и: (а) обладает максимальной агонистической активностью, составляющей 20-80% от максимальной агонистической активности инсулина (измерено в ходе анализа рАКТ); (б) при своем присутствии не изменяет EC_{50} инсулина для INSR более чем в 2 раза; и (в) при своем присутствии не изменяет K_D инсулина для INSR более чем в 2 раза.

3. Агонистическое антитело, связывающееся с рецептором инсулина с аффинностью 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} М или менее, в некоторых случаях с максимальной агонистической активностью, составляющей 20-100% от максимальной агонистической активности инсулина (измерено путем анализа рАКТ).

4. Антитело, связывающееся с (i) рецептором инсулина или (ii) комплексом, включающим инсулин и рецептор инсулина, или связывающееся с (i) и (ii), с равновесной константой диссоциации K_D 10^{-5} М или менее; при этом антитело способно ослаблять аффинность связывания между инсулином и рецептором инсулина, по меньшей мере, примерно в 3 раза, в некоторых случаях до 1000 раз.

5. Антитело по п. 1, **отличающееся тем, что** обладает следующими связующими свойствами с константой диссоциации K_D :

(i) указанное антитело связывается с равновесной константой диссоциации K_D примерно 10^{-5} М, 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} М или менее с комплексом, включающим инсулин (C1) и рецептор инсулина (C2); и

(ii) любое значение $K_{[C1C2]A}$, $K_{[AC2]C1}$ или $K_{[AC1]C2}$, по меньшей мере, примерно в 5 раз ниже, чем любое значение K_{AC2} или K_{AC1} .

6. Антитело по п. 5, **отличающееся тем, что** любое значение $K_{[C1C2]A}$, $K_{[AC2]C1}$ или $K_{[AC1]C2}$ примерно от 5 раз до 200 раз ниже, чем любое значение K_{AC2} или K_{AC1} .

7. Антитело по любому из п.п. 1 и 5-6, **отличающееся тем, что** такое антитело связывается с рецептором инсулина.

8. Антитело по любому из п.п. 1 и 5-6, **отличающееся тем, что** такое антитело связывается с комплексом инсулин/рецептор инсулина.

9. Антитело по любому из п.п. 1, 5-6 и 8, **отличающееся тем, что** оно не связывается только с рецептором инсулина определяемым образом.

10. Антитело по любому из п.п. 1 и 5-9, **отличающееся тем, что** способно усиливать аффинность связывания между инсулином и рецептором инсулина примерно от 5 до 25 раз.

11. Антитело по п. 10, **отличающееся тем, что** аффинность связывания представляет собой любой из показателей K_A , K_D , соотношение скорости ассоциации к скорости диссоциации или соотношение скорости диссоциации к скорости ассоциации.

12. Антитело по любому из п.п. 1-8 и 10-11, **отличающееся тем, что** активизирует рецептор инсулина, по меньшей мере, на 10% от максимального сигнала инсулина, в некоторых случаях в ходе анализа фосфорилирования АКТ.

13. Антитело по любому из п.п. 1-8 и 10-11, **отличающееся тем, что** активизирует рецептор инсулина, по меньшей мере, менее чем на 10% от максимального сигнала инсулина, в некоторых случаях в ходе анализа фосфорилирования АКТ.

14. Антитело по любому из п.п. 1, 3 или 5-13, **отличающееся тем, что** включает переменный участок тяжелой цепи, выбранный из группы, включающей SEQ ID NO: 281, 278, 277, 209, 275, 223, 284, 276 и 236, и переменный участок легкой цепи, выбранный из группы, включающей SEQ ID NO: 141, 138, 137, 35, 135, 57, 144, 136 и 98.

15. Антитело по любому из п.п. 1, 3 или 5-14, **отличающееся тем, что** включает:

(а) переменный участок тяжелой цепи любого антитела Ab006, Ab030, Ab004, Ab013, Ab009, Ab007, Ab011, Ab001, Ab012,

Ab010, Ab003, Ab008, Ab002, Ab005, Ab076, Ab077, Ab079, Ab080, Ab083, Ab059, Ab078, Ab085 или с последовательностями SEQ ID NO: 291, 196, 239, 267 и 271 и вариабельный участок легкой цепи любого антитела Ab006, Ab030, Ab004, Ab013, Ab009, Ab007, Ab011, Ab001, Ab012, Ab010, Ab003, Ab008, Ab002, Ab005, Ab076, Ab077, Ab079, Ab080, Ab083, Ab059, Ab078, Ab085 или с последовательностями SEQ ID NO: 76, 80, 101, 128 и 132; или

(б) один, два или три CDR тяжелой цепи любого антитела Ab006, Ab030, Ab004, Ab013, Ab009, Ab007, Ab011, Ab001, Ab012, Ab010, Ab003, Ab008, Ab002, Ab005, Ab076, Ab077, Ab079, Ab080, Ab083, Ab059, Ab078, Ab085 или с последовательностями SEQ ID NO: 291, 196, 239, 267 и 271 и/или один, два или три CDR легкой цепи любого антитела Ab006, Ab030, Ab004, Ab013, Ab009, Ab007, Ab011, Ab001, Ab012, Ab010, Ab003, Ab008, Ab002, Ab005, Ab076, Ab077, Ab079, Ab080, Ab083, Ab059, Ab078, Ab085 или с последовательностями SEQ ID NO: 76, 80, 101, 128 и 132, в некоторых случаях включая одну или две мутации в любом одном, двух или трех таких CDR тяжелой или легкой цепи, например, заменой консервативных и неконсервативных аминокислот; или

(в) все шесть CDR любого антитела Ab006, Ab030, Ab004, Ab013, Ab009, Ab007, Ab011, Ab001, Ab012, Ab010, Ab003, Ab008, Ab002, Ab005, Ab076, Ab077, Ab079, Ab080, Ab083, Ab059, Ab078, Ab085 или с последовательностью SEQ ID NO: 76, 80, 101, 128, 132, 291, 196, 239, 267 и 271.

16. Антитело по любому из п.п. 1, 2, 3 и 5-15, **отличающееся тем, что** обладает большим или равным 70% конкурированием с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, состоящей из Ab079, Ab076, Ab083, Ab080, Ab062 и Ab020, Ab019, Ab088 и Ab089, и, в некоторых случаях,

обладает большим или равным 30% конкурированием с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, состоящей из Ab086, Ab064, Ab001 и Ab018.

17. Антитело по любому из п.п. 1, 2, 3 и 5-15, **отличающееся тем, что** обладает большим или равным 70% конкурированием с любым одним, двумя, тремя или всеми

антителами, выбираемыми из группы, состоящей из Ab040, Ab062, Ab030, Ab001 и Ab018, и, в некоторых случаях,

обладает большим или равным 30% конкурированием с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, состоящей из Ab037, Ab078, Ab083, Ab080 и Ab085.

18. Антитело по любому из п.п. 1, 3, 5-6 и 8-9, **отличающееся тем, что** обладает большим или равным 70% конкурированием с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, состоящей из Ab064, Ab062, Ab085 и Ab078.

19. Антитело по п. 4, **отличающееся тем, что** способно ослаблять аффинность связывания между указанным инсулином и рецептором инсулина примерно от 3 до 500 раз.

20. Антитело по п. 4, **отличающееся тем, что** аффинность связывания представляет собой любой из показателей K_A , K_D , соотношение скорости ассоциации к скорости диссоциации или соотношение скорости диссоциации к скорости ассоциации.

21. Антитело по п. 4, **отличающееся тем, что** повышает EC50 сигнальной активности инсулина примерно от 2 до 1000 раз, что в некоторых случаях определено в ходе pAKT анализа.

22. Антитело по любому из п.п. 4 или 19-21, **отличающееся тем, что** включает переменный участок тяжелой цепи, выбранный из группы, включающей SEQ ID NO: 241, 279, 258, 155 и 228, и переменный участок легкой цепи, выбранный из группы, включающей SEQ ID NO: 103, 139, 119, 8 и 89.

23. Антитело по любому из п.п. 4 или 19-22, **отличающееся тем, что** включает:

(а) переменный участок тяжелой цепи любого антитела Ab087, Ab019, Ab088, Ab089, Ab020, Ab050, Ab052, Ab055, Ab057, Ab061, Ab063, Ab065, Ab070, Ab072, Ab074, Ab081 и переменный участок легкой цепи любого антитела Ab087, Ab019, Ab088, Ab089, Ab020, Ab050, Ab052, Ab055, Ab057, Ab061, Ab063, Ab065, Ab070, Ab072, Ab074, Ab081; или

(б) один, два или три CDR тяжелой цепи любого антитела Ab087, Ab019, Ab088, Ab089, Ab020, Ab050, Ab052, Ab055, Ab057, Ab061, Ab063, Ab065, Ab070, Ab072, Ab074, Ab081 и/или один, два

или три CDR легкой цепи любого антитела Ab087, Ab019, Ab088, Ab089, Ab020, Ab050, Ab052, Ab055, Ab057, Ab061, Ab063, Ab065, Ab070, Ab072, Ab074, Ab081, в некоторых случаях включая одну или две мутации в любом одном, двух или трех таких CDR тяжелой или легкой цепи, например, замену консервативных и неконсервативных аминокислот; или

(в) все шесть CDR любого антитела Ab087, Ab019, Ab088, Ab089, Ab020, Ab050, Ab052, Ab055, Ab057, Ab061, Ab063, Ab065, Ab070, Ab072, Ab074, Ab081.

24. Антитело по любому из п.п. 4 и 19-23, **отличающееся тем, что** обладает большим или равным 70% конкурированием с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, состоящей из Ab079, Ab076, Ab083, Ab080, Ab062 и Ab020, Ab019, Ab088, Ab089, и в некоторых случаях такое антитело связывается с рецептором человека или комплексом человека и не связывается с рецептором или комплексом мыши.

25. Антитело по п.п. 2 или 3, **отличающееся тем, что** включает переменный участок тяжелой цепи, выбранный из группы, включающей SEQ ID NO: 195, 220, 303, 197, 208, 243, 245 и 251, и переменный участок легкой цепи, выбранный из группы, включающей SEQ ID NO: 77, 50, 90, 84, 34, 104, 106 и 112.

26. Антитело по любому из п.п. 2 или 3, **отличающееся тем, что** включает:

(а) переменный участок тяжелой цепи любого антитела Ab021, Ab029, Ab022, Ab017, Ab023, Ab024, Ab025, Ab026, Ab031, Ab035, Ab027, Ab036, Ab037, Ab028, Ab038, Ab039, Ab040, Ab041, Ab042, Ab032, Ab043, Ab044, Ab045, Ab046, Ab047, Ab018, Ab033, Ab048, Ab014, Ab015, Ab049, Ab034, Ab051, Ab053, Ab054, Ab056, Ab058, Ab062, Ab064, Ab066, Ab067, Ab068, Ab086, Ab069, Ab071, Ab073, Ab075, Ab082, Ab084 с последовательностями SEQ ID NO: 252, 253, 263, 265 и 269 и переменный участок легкой цепи любого антитела Ab021, Ab029, Ab022, Ab017, Ab023, Ab024, Ab025, Ab026, Ab031, Ab035, Ab027, Ab036, Ab037, Ab028, Ab038, Ab039, Ab040, Ab041, Ab042, Ab032, Ab043, Ab044, Ab045, Ab046, Ab047, Ab018, Ab033, Ab048, Ab014, Ab015, Ab049, Ab034, Ab051, Ab053, Ab054, Ab056, Ab058, Ab062, Ab064, Ab066, Ab067, Ab068,

Ab086, Ab069, Ab071, Ab073, Ab075, Ab082, Ab084 или с последовательностью SEQ ID NO: 7, 113, 114, 124, 126 и 130; или

(б) один, два или три CDR тяжелой цепи любого антитела Ab021, Ab029, Ab022, Ab017, Ab023, Ab024, Ab025, Ab026, Ab031, Ab035, Ab027, Ab036, Ab037, Ab028, Ab038, Ab039, Ab040, Ab041, Ab042, Ab032, Ab043, Ab044, Ab045, Ab046, Ab047, Ab018, Ab033, Ab048, Ab014, Ab015, Ab049, Ab034, Ab051, Ab053, Ab054, Ab056, Ab058, Ab062, Ab064, Ab066, Ab067, Ab068, Ab086, Ab069, Ab071, Ab073, Ab075, Ab082, Ab084 или с последовательностью SEQ ID NO: 252, 253, 263, 265 и 269 и/или один, два или три CDR легкой цепи любого антитела Ab021, Ab029, Ab022, Ab017, Ab023, Ab024, Ab025, Ab026, Ab031, Ab035, Ab027, Ab036, Ab037, Ab028, Ab038, Ab039, Ab040, Ab041, Ab042, Ab032, Ab043, Ab044, Ab045, Ab046, Ab047, Ab018, Ab033, Ab048, Ab014, Ab015, Ab049, Ab034, Ab051, Ab053, Ab054, Ab056, Ab058, Ab062, Ab064, Ab066, Ab067, Ab068, Ab086, Ab069, Ab071, Ab073, Ab075, Ab082, Ab084 или с последовательностью SEQ ID NO: 7, 113, 114, 124, 126 и 130, в некоторых случаях включая одну или две мутации в любом одном, двух или трех таких CDR тяжелой или легкой цепи, например, замену консервативных и неконсервативных аминокислот; или

(в) все шесть CDR любого антитела Ab021, Ab029, Ab022, Ab017, Ab023, Ab024, Ab025, Ab026, Ab031, Ab035, Ab027, Ab036, Ab037, Ab028, Ab038, Ab039, Ab040, Ab041, Ab042, Ab032, Ab043, Ab044, Ab045, Ab046, Ab047, Ab018, Ab033, Ab048, Ab014, Ab015, Ab049, Ab034, Ab051, Ab053, Ab054, Ab056, Ab058, Ab062, Ab064, Ab066, Ab067, Ab068, Ab086, Ab069, Ab071, Ab073, Ab075, Ab082, Ab084 или с последовательностью SEQ ID NO: 7, 113, 114, 124, 126, 130, 252, 253, 263, 265 и 269.

27. Антитело по любому из п.п. 2, 3, 25 и 26, **отличающееся тем, что** обладает большим или равным 70%, 75% или 80% конкурированием с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, состоящей из Ab030, Ab037, Ab053, Ab001, Ab018, Ab064, Ab040, и в некоторых случаях обладает большим или равным 30% конкурированием с любым одним, двумя, тремя или всеми антителами, выбираемыми из группы, состоящей из Ab085 и Ab086.

28. Антитело по любому из п.п. 1-27, **отличающееся тем, что** включает, по меньшей мере, один CDR тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3 с последовательностью SEQ ID NO: 151-303.

29. Антитело по любому из п.п. 1-28, **отличающееся тем, что** включает переменный участок тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 151-303.

30. Антитело по любому из п.п. 1-29, **отличающееся тем, что** включает, по меньшей мере, один CDR легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с последовательностью SEQ ID NO: 1-150.

31. Антитело по любому из п.п. 1-30, **отличающееся тем, что** включает переменный участок легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 1-150.

32. Антитело по любому из п.п. 1-31, **отличающееся тем, что** дополнительно включает константный участок тяжелой цепи IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека.

33. Антитело по п. 32, **отличающееся тем, что** дополнительно включает константный участок легкой цепи человека.

34. Антитело, которое специфически связывается с (i) рецептором инсулина или (ii) комплексом, включающим инсулин и рецептор инсулина, или связывается с (i) и (ii), включает, по меньшей мере, один HCDR1, HCDR2 и HCDR3 с последовательностью SEQ ID NO: 151-303 и обладает равновесной константой диссоциации K_D 10^{-5} М или менее.

35. Антитело по п. 34, **отличающееся тем, что** включает переменный участок тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 151-303.

36. Антитело по п. 34, **отличающееся тем, что** дополнительно включает, по меньшей мере, один LCDR1, LCDR2 или LCDR3 с последовательностью SEQ ID NO: 1-150.

37. Антитело по любому из п.п. 34-36, **отличающееся тем, что** включает один, два, три, четыре, пять или шесть CDR.

38. Антитело по любому из п.п. 34-37, **отличающееся тем, что** включает один, два или три CDR тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 151-303.

39. Антитело по любому из п.п. 37-38, **отличающееся тем, что** включает один, два или три CDR легкой цепи с

последовательностью SEQ ID NO: 1-150.

40. Антитело по п. 34, **отличающееся тем, что** включает переменный участок легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 1-150.

41. Антитело по любому из п.п. 34-40, **отличающееся тем, что** дополнительно включает константный участок IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека.

42. Антитело по любому из п.п. 34-41, **отличающееся тем, что** связывается с рецептором инсулина.

43. Антитело по любому из п.п. 34-41, **отличающееся тем, что** связывается с комплексом инсулин/рецептор инсулина.

44. Антитело по п. 43, **отличающееся тем, что** оно не связывается определяемым образом с рецептором инсулина.

45. Антитело по любому из п.п. 1-3, 5-18 и 25-44, **отличающееся тем, что** снижает уровни глюкозы в крови натощак у субъекта с повышенным уровнем глюкозы в крови в сравнении с нормальным уровнем глюкозы.

46. Антитело по любому из п.п. 34-44, **отличающееся тем, что** активирует рецептор инсулина, по меньшей мере, на 10% от максимального сигнала инсулина, в некоторых случаях в ходе анализа фосфорилирования АКТ.

47. Антитело по любому из п.п. 34-44, **отличающееся тем, что** активирует рецептор инсулина менее чем на 10% от максимального сигнала инсулина, в некоторых случаях в ходе анализа фосфорилирования АКТ.

48. Антитело по любому из предшествующих пунктов, **отличающееся тем, что** является моноклональным антителом.

49. Антитело по любому из предшествующих пунктов, **отличающееся тем, что** является антителом человека.

50. Антитело по любому из п. 1-49, **отличающееся тем, что** конъюгировано с гидрофобной молекулой.

51. Способ получения стерильной фармацевтической композиции, включающий добавление стерильного фармацевтически приемлемого разбавителя к антителу по любому из п.п. 1-50.

52. Стерильная композиция, включающая антитело по любому из п.п. 1-50 и стерильный фармацевтически приемлемый

разбавитель.

53. Способ лечения нарушения, ассоциированного с резистентностью к инсулину, включающий введение антитела по любому из п.п. 1, 2, 3, 5-18 и 25-50 в количестве, эффективном для лечения резистентности к инсулину.

54. Способ по п. 53, **отличающийся тем, что** нарушение выбирают из группы, включающей гипергликемию, предиабет, метаболический синдром (также обозначаемый как синдром резистентности к инсулину), сахарный диабет 2 типа, поликистоз яичника (ПКЯ), неалкогольный стеатоз печени (неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), стеатоз, ожирение, дислипидемию, синдром Рабсона-Менденхолла, синдром Донахью или лепречаунизм.

55. Способ по п. 54, **отличающийся тем, что** лечение повышает усвоение глюкозы.

56. Способ по п. 55, **отличающийся тем, что** повышенное усвоение глюкозы выбирают из группы, включающей повышение скорости усвоения глюкозы, повышение общего количества усвоенной глюкозы или обоих параметров.

57. Способ по п. 56, **отличающийся тем, что** лечение замедляет или снижает увеличение веса у субъекта в сравнении с не подвергнутым лечению субъектом.

58. Способ по п. 53, **отличающийся тем, что** лечение приводит к снижению уровней HbA1c в сравнении с не подвергнутым лечению субъектом.

59. Способ по п. 53, **отличающийся тем, что** лечение приводит к улучшению пробы на переносимость глюкозы или снижению уровня глюкозы спустя 2 часа в ходе пробы на переносимость глюкозы.

60. Способ по п. 53, **отличающийся тем, что** лечение приводит к улучшению симптома, ассоциированного с резистентностью к инсулину, выбранной из группы, состоящей из дислипидемии, уровня триглицеридов плазмы, НОМА-IR, уровня незатерифицированного холестерина в плазме, общего уровня холестерина в плазме, уровня инсулина в плазме, соотношения ЛПНП/ЛПВП холестерина, соотношения общий холестерин/ЛПВП

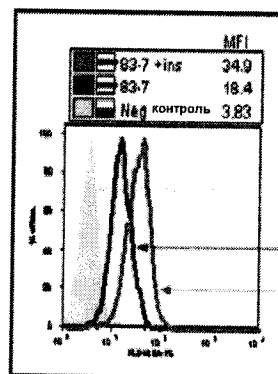
холестерин, функции бета-клеток и уровня лептинов в плазме.

61. Способ лечения состояния, ассоциированного с гиперинсулинемией или избыточной инсулиновой сигнализацией, включающий введение антитела по п.п. 4 и 19-24 в количестве, эффективном для лечения гипогликемии и чувствительности к инсулину.

62. Способ по п. 61, **отличающийся тем, что** состояние выбирают из группы, включающей рак, инсулиному, саркому Капоши, передозировку инсулином, гипогликемию, незидиобластоз (диффузное заболевание КАТР-Н1, фокальное заболевание КАТР-Н1 или «РНН1»), GDH-Н1 (синдром гиперинсулинизма/гипераммониемии (Н1/НА), лейцин-чувствительная гипогликемия или diazoxid-чувствительная гипогликемия), синдром дисрегуляции островковых клеток, идиопатическую гипогликемию у младенцев, персистирующую гиперинсулинемическую гипогликемию младенцев (РНН1), врожденный гиперинсулинизм, гипогликемию, вызванную почечной недостаточностью (острой или хронической), и гипогликемию, вызванную хроническим заболеванием почек.

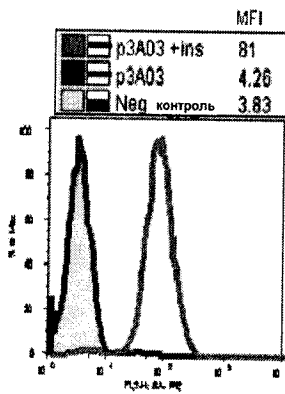
По доверенности

Положительный контроль (MAT 83.7)

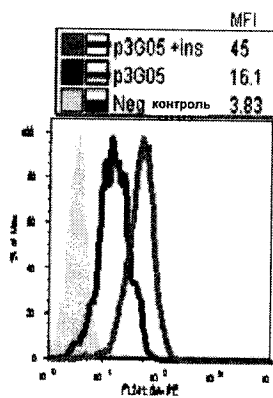


Фоновое связывание
 Связывание со свободным рецептором
 Связывание с комплексом INSR/INS

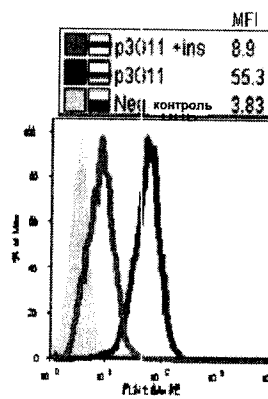
Связывание только с комплексом INSR/INS



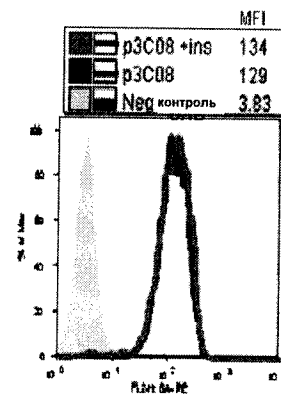
Преимущественное связывание с комплексом INSR/INS



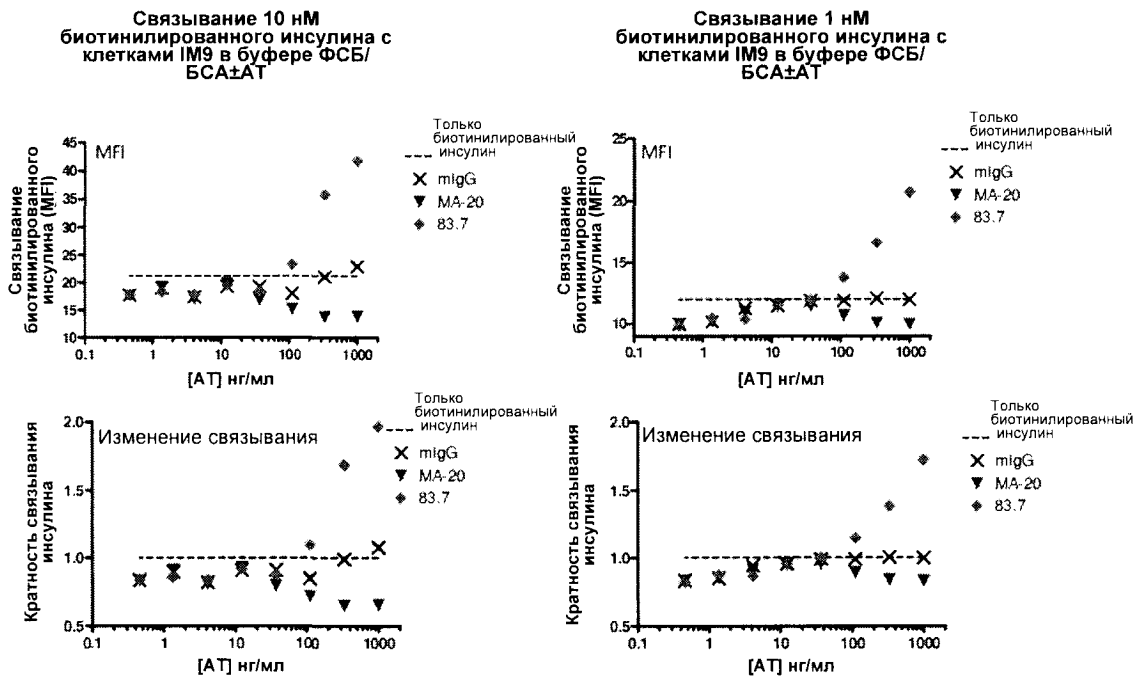
Преимущественное связывание с INSR



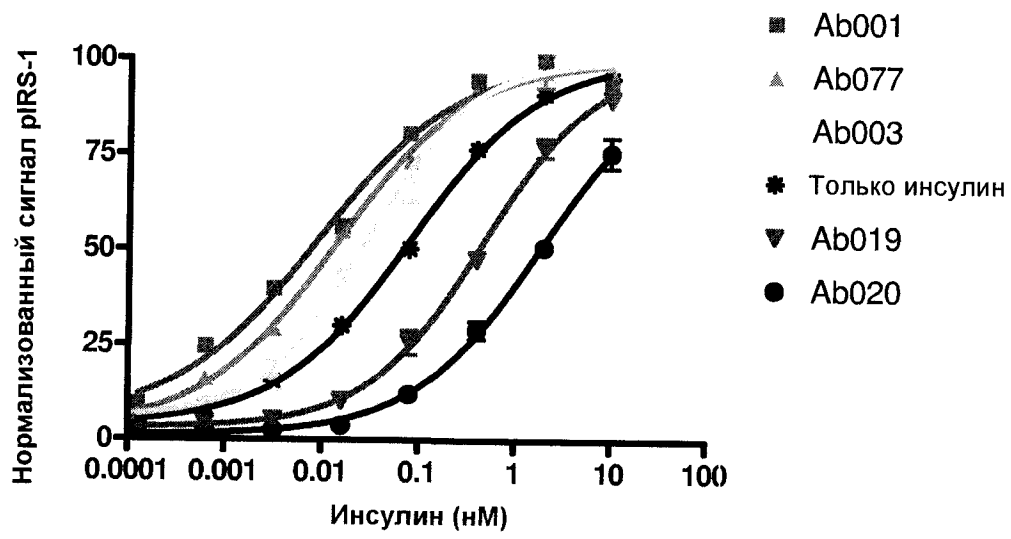
Связывается в равной степени с INSR и комплексом INSR/INS



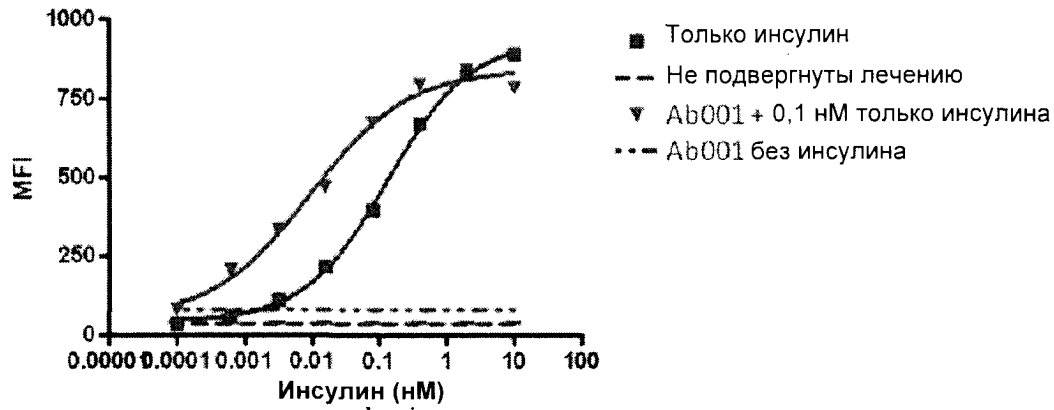
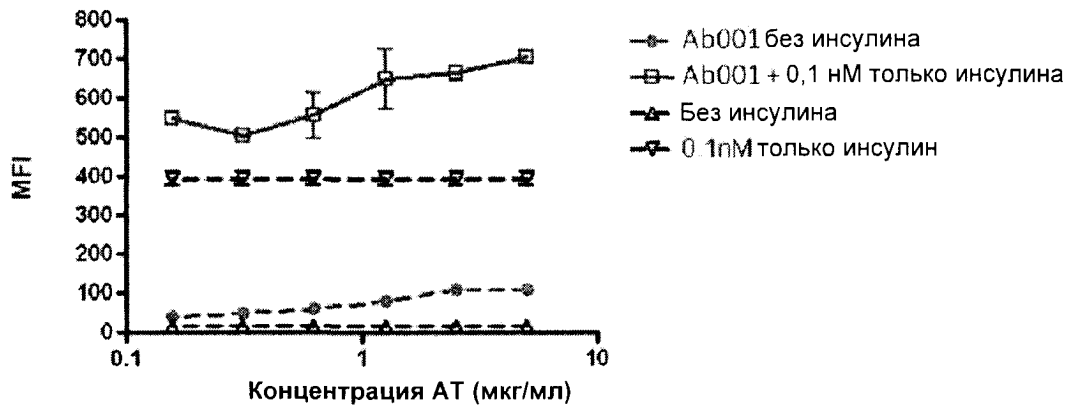
Фиг. 2



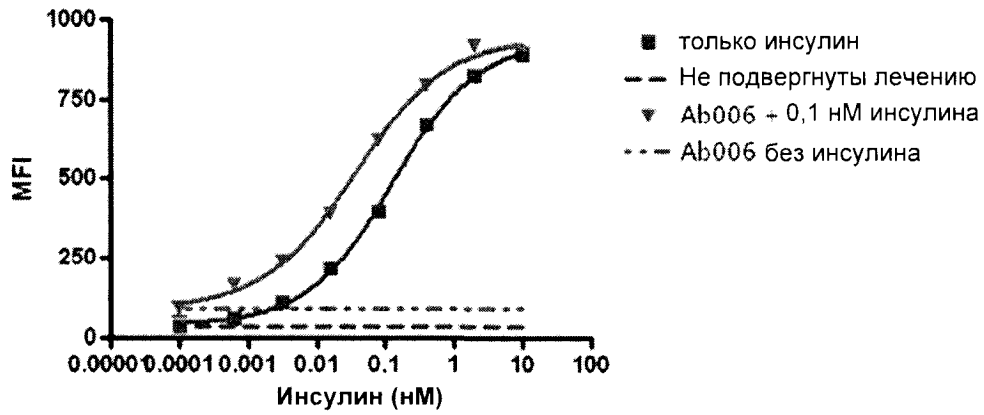
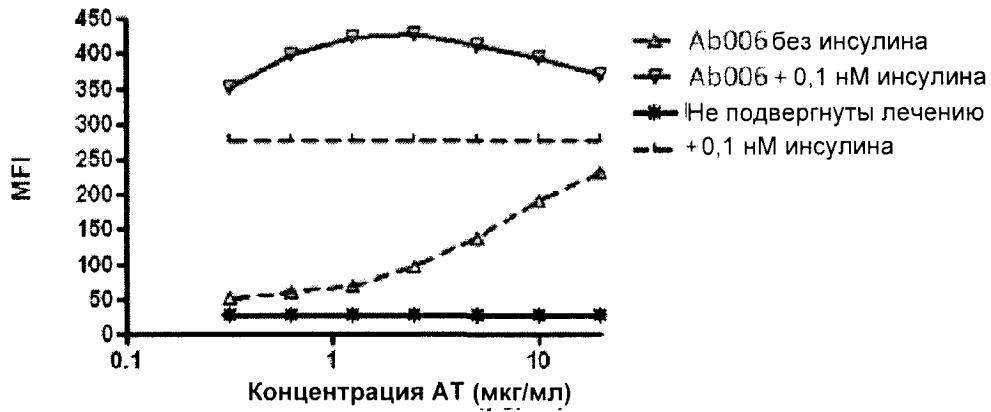
Фиг. 3



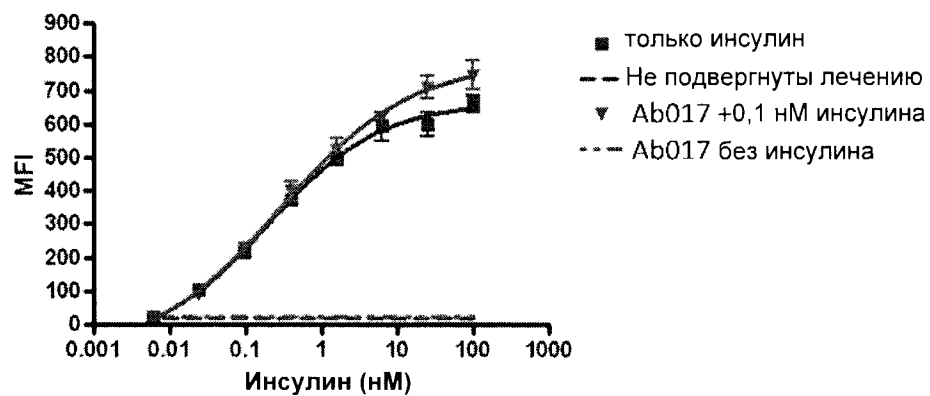
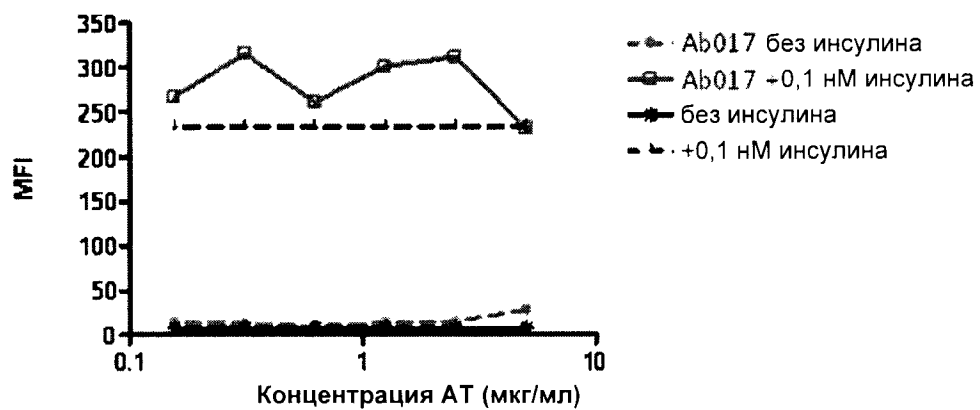
Фиг. 4А Положительный модулятор



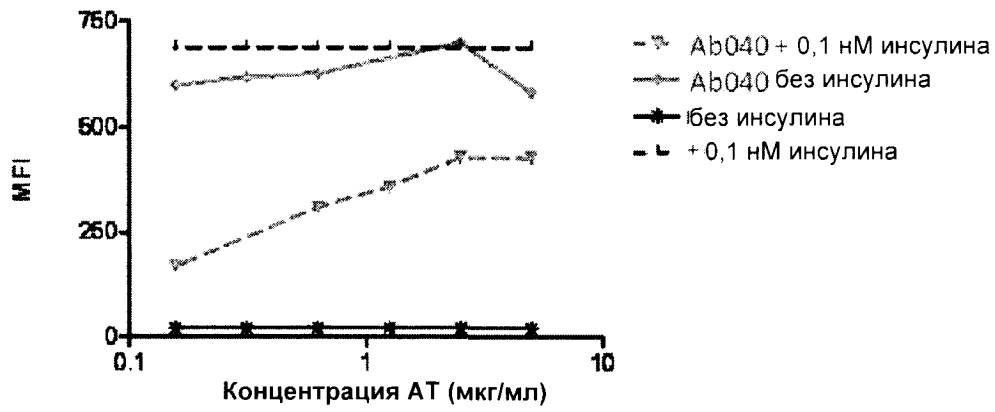
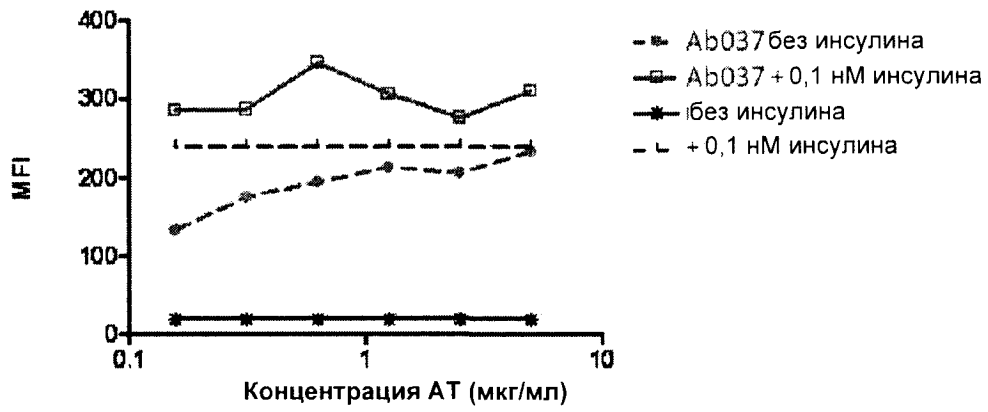
Фиг. 4В. Положительный модулятор со значительным агонизмом



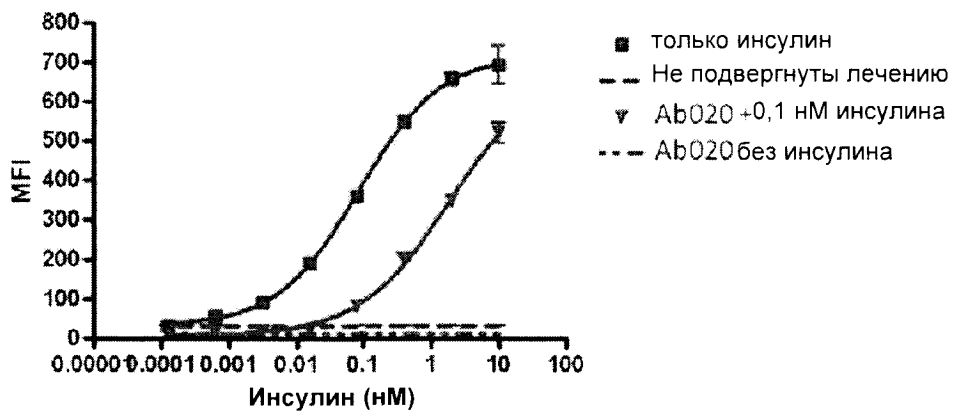
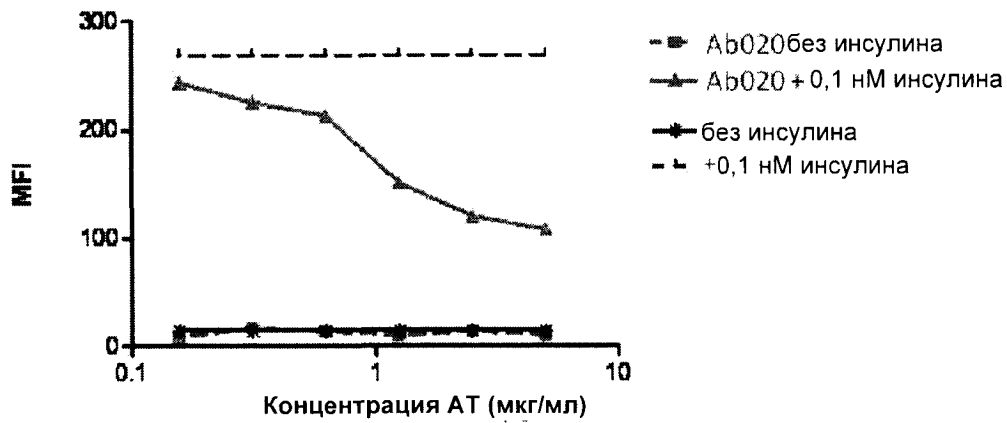
Фиг. 4С. Немодулятор



Фиг. 4D. Агонистические антитела



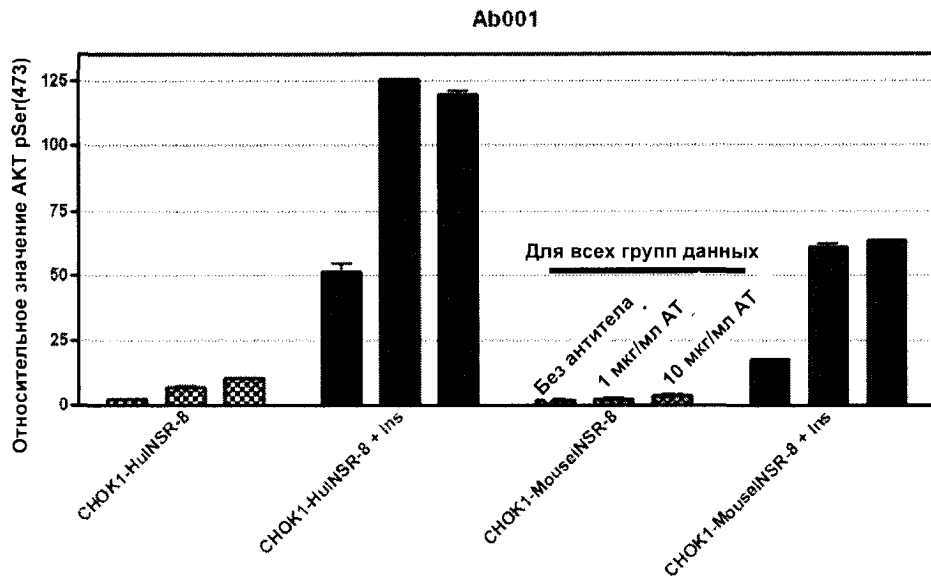
Фиг. 4Е. Отрицательный модулятор



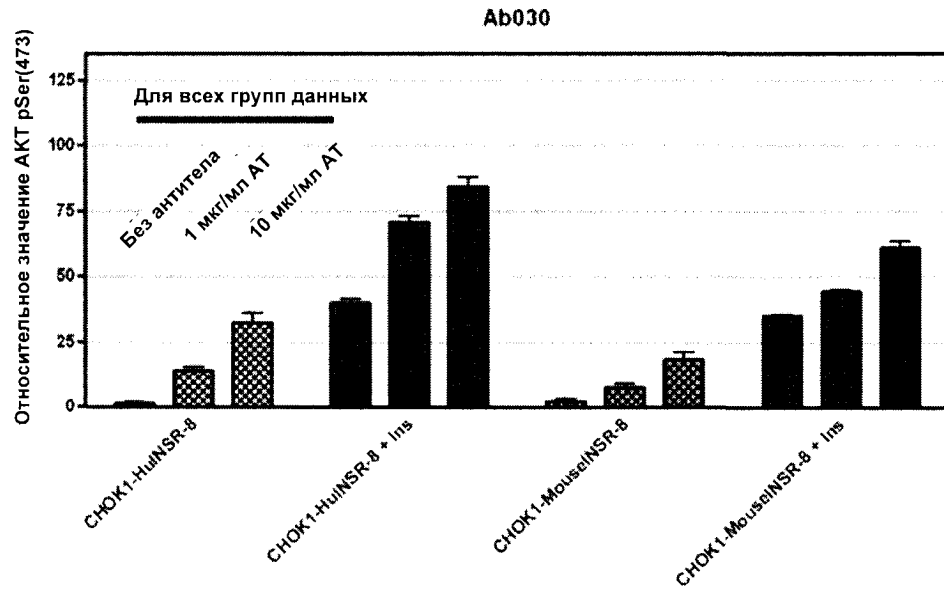
Фиг. 5

AT	Тип AT	[AT] (мкг/мл)	EC50 инсулина (нМ)		Кратное изменение в EC50 инсулина			Свойство AT
			Только инсулин	Инсулин+ антитело	-AT EC50/+AT EC50	+AT EC50/-AT EC50	Абсолютное изменение	
Ab001	IgG2	5,00	0,11	0,0048	23,32	0,04	23,32	AT со значительной положительной модуляцией
Ab002	IgG2	2,50	0,12	0,0166	7,32	0,14	7,32	
Ab003	IgG2	2,25	0,12	0,0171	7,11	0,14	7,11	
Ab004	IgG2	5,00	0,13	0,0239	5,34	0,19	5,34	
Ab005	Fab	2,50	0,08	0,0188	4,48	0,22	4,48	
Ab006	IgG2	1,25	0,13	0,0367	3,47	0,29	3,47	
Ab007	IgG2	5,00	0,11	0,0346	3,22	0,31	3,22	
Ab008	Fab	0,63	0,08	0,0270	3,11	0,32	3,11	
Ab009	IgG2	5,00	0,13	0,0461	2,77	0,36	2,77	
Ab010	IgG2	2,50	0,12	0,0463	2,62	0,38	2,62	
Ab011	IgG2	2,50	0,13	0,0719	1,78	0,56	1,78	
Ab012	IgG2	2,50	0,08	0,0504	1,67	0,60	1,67	
Ab013	IgG2	1,25	0,08	0,0540	1,56	0,64	1,56	
Ab014	IgG2	5,00	0,11	0,0984	1,13	0,88	1,13	
Ab015	IgG2	1,25	0,20	0,2450	0,82	1,23	1,23	
Ab016	IgG2	1,25	0,20	0,2714	0,74	1,36	1,36	AT со значительной отрицательной модуляцией
Ab017	IgG2	2,50	0,20	0,2747	0,73	1,37	1,37	
Ab018	IgG2	5,00	0,09	0,2969	0,29	3,48	3,48	
Ab019	Fab	5,00	0,09	0,4527	0,19	5,31	5,31	
Ab020	IgG2	5,00	0,09	1,8570	0,05	21,79	21,79	

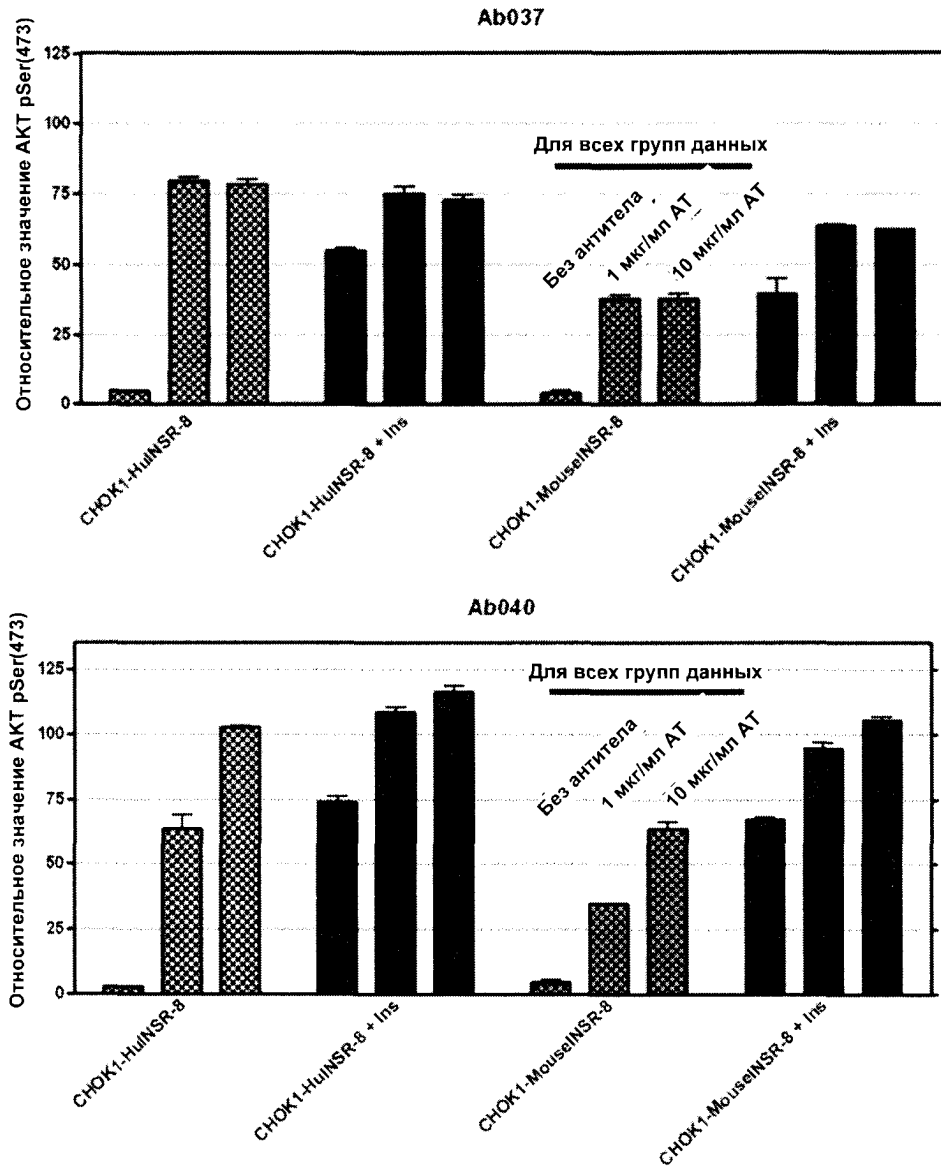
Фиг. 6А. Положительный модулятор с очень низким агонизмом



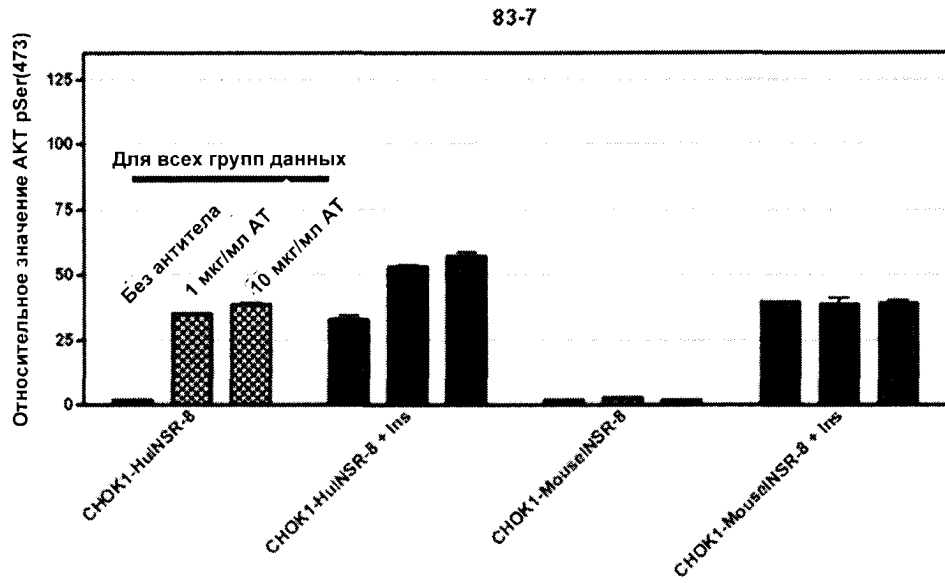
Фиг. 6В. Положительный модулятор с агонизмом



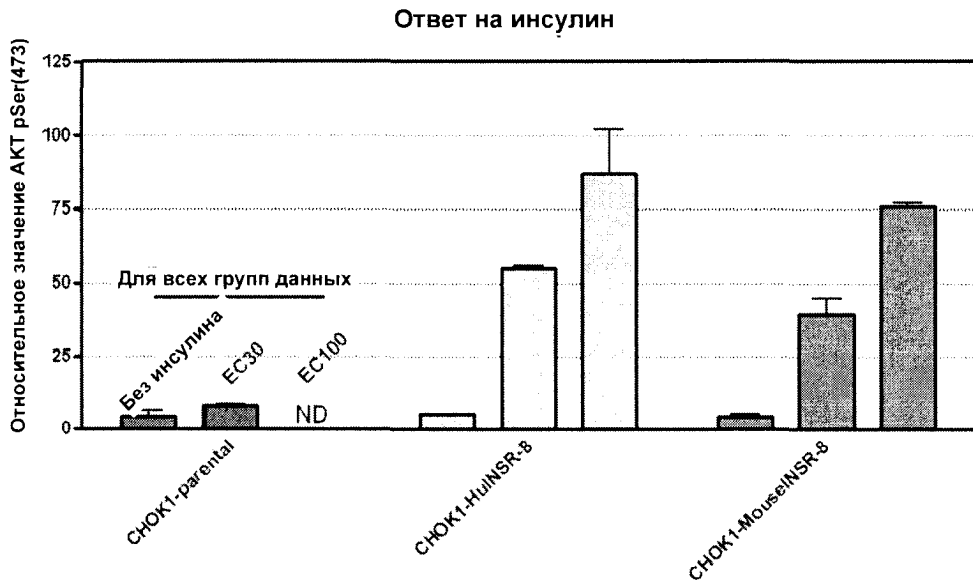
Фиг. 6С. Агонистические антитела



Фиг. 6D. 83-7



Фиг. 6Е. Ответ на инсулин и основной ответ в отсутствие антитела



Фиг. 7

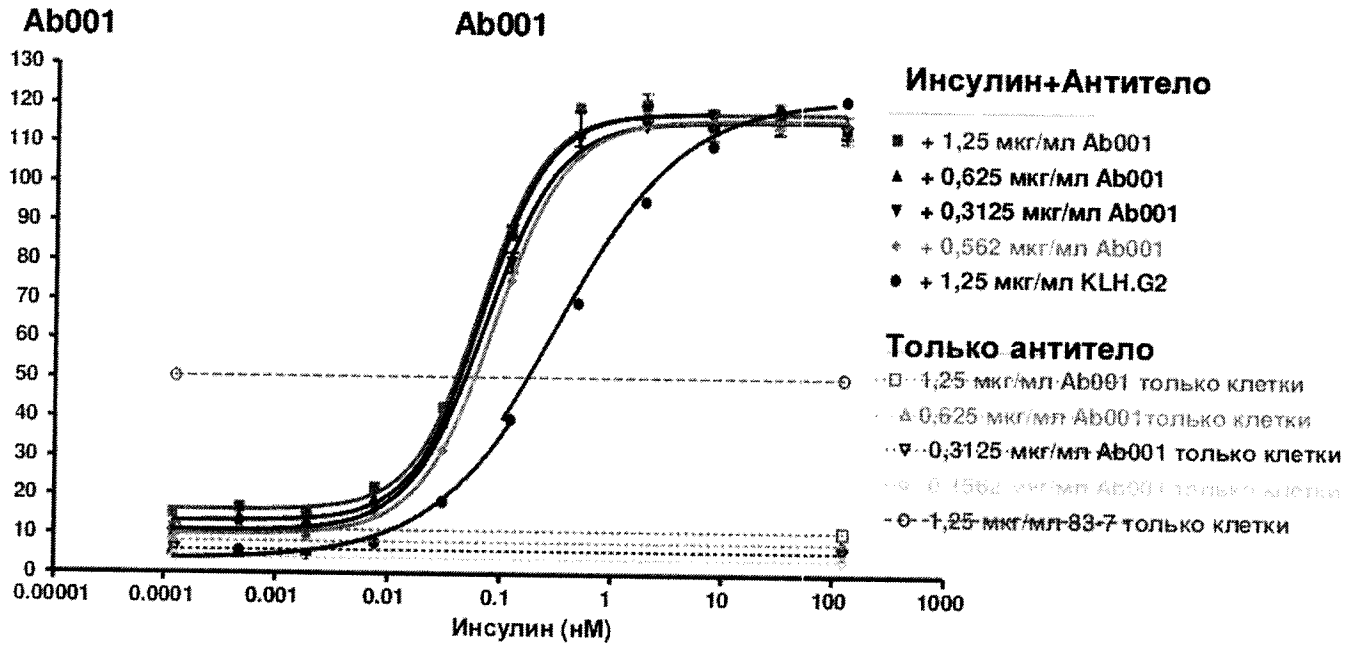
<i>Класс агонизма</i>	<i>Антитело</i>	<i>Агонизм INSR путем pIRS-1</i>	<i>Агонизм INSR человека путем pAkt</i>	<i>Агонизм INSR мышцы путем pAkt</i>	<i>Перекрестная реактивность с INSR способом FACS</i>	<i>Перекрестная реактивность с INSR способом pAkt</i>
АТ со слабым или очень слабым агонизмом	Ab021	да	но	но	но	но
	Ab022	да	но	но	но	но
	Ab023	да	но	но	но	но
	Ab024	да	но	но	нет	но
	Ab025	да	но	но	нет	но
	Ab026	да	но	но	нет	но
	Ab027	да	но	но	нет	но
	Ab028	да	но	но	нет	но
	Ab013	да	но	но	нет	но
	Ab011	да	но	но	да	но
	Ab001	да	да	нет	да	да
	Ab015	да	да	нет	нет	нет
Ab002	да	да	нет	нет	нет	
АТ с умеренным агонизмом	Ab029	да	но	но	но	но
	Ab017	да	да	нет	да	нет
	Ab030	да	да	да	да	да
	Ab031	да	но	но	нет	но
	Ab009	да	да	да	да	да
	Ab032	да	да	да	да	да
	Ab018	да	но	но	да	но
	Ab033	да	но	но	да	но
	Ab012	да	да	нет	нет	да
	Ab014	да	да	да	да	да
	Ab034	да	но	но	но	но
	Ab010G1	да	да	нет	нет	нет
	Ab010G2	да	да	нет	да	да
Ab003	да	но	но	но	но	
АТ с сильным агонизмом	Ab006	да	да	да	да	да
	Ab035	да	но	но	нет	но
	Ab036	да	да	да	да	да
	Ab037	да	да	да	да	да
	Ab038	да	да	нет	да	нет
	Ab039	да	да	да	да	да
	Ab040	да	да	да	да	да
	Ab041	да	но	но	но	но
	Ab042	да	но	но	нет	но
	Ab043	да	да	да	да	да
	Ab044	да	но	но	да	но
Ab045	да	но	но	да	но	

<i>Класс агонизма</i>	<i>Антитело</i>	<i>Агонизм INSR путем pIRS-1</i>	<i>Агонизм INSR человека путем pAkt</i>	<i>Агонизм INSR мышцы путем pAkt</i>	<i>Перекрестная реактивность с INSR способом FACS</i>	<i>Перекрестная реактивность с INSR способом pAkt</i>
	Ab046	да	да	да	да	да
	Ab047	да	но	но	нет	но
	Ab048	да	да	нет	да	нет
	Ab049	да	да	нет	нет	нет

но = не определено

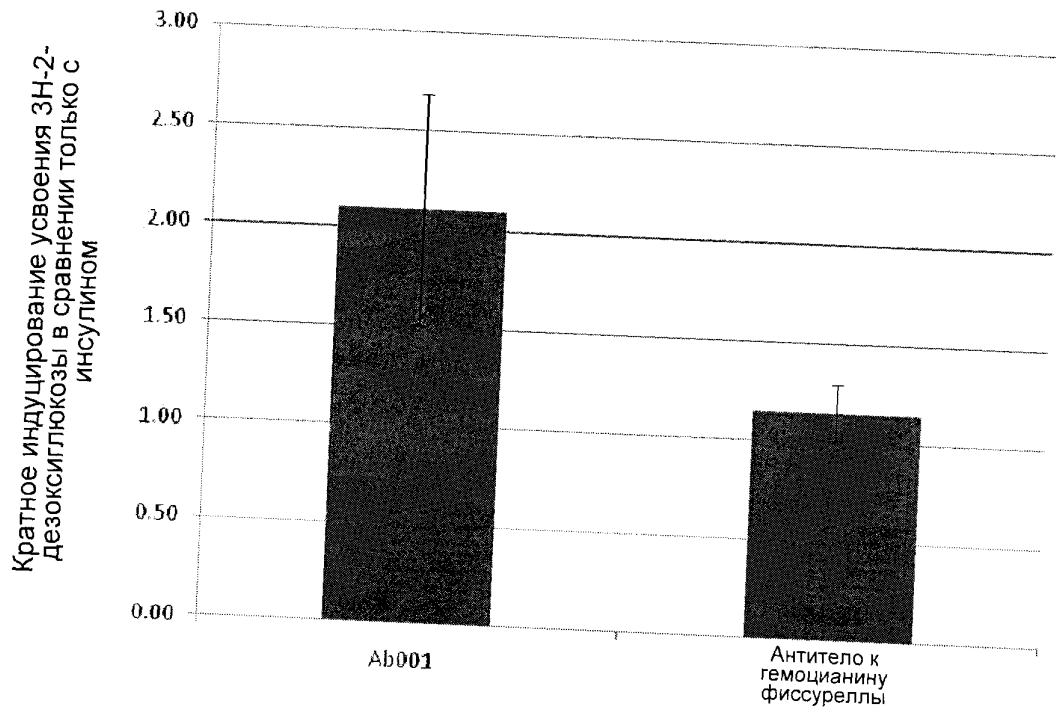
Фиг. 7 (продолжение)

Фиг. 8А.



Фиг. 8В.

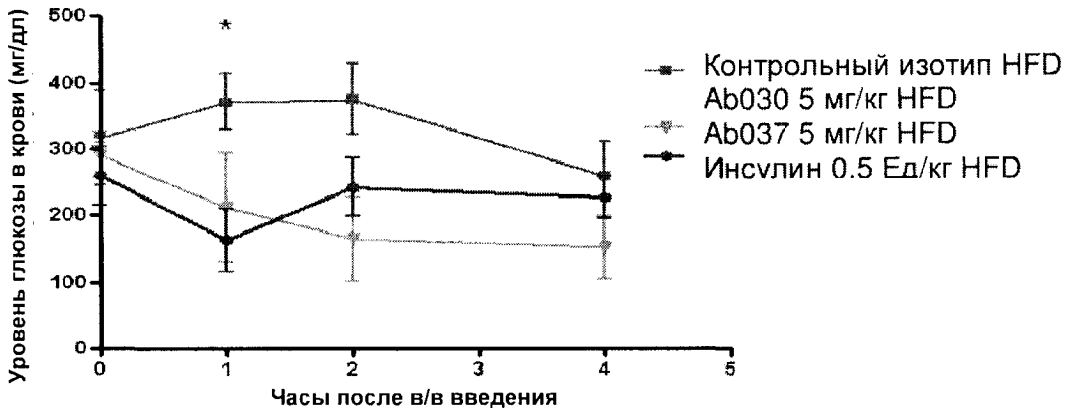
Концентрация АТ (мкг/мл)	УКЛОН ХИЛЛА	ЕС50 (пМ)	Кратное изменение в ЕС50
1.25 Ab001	1,49	51	5,9
0.62 Ab001	1,44	53	5,7
0.31 Ab001	1,32	57	5,3
0.15 Ab001	1,33	68	4,4
1.25 антителу к KLH	0,76	301	



Фиг. 10

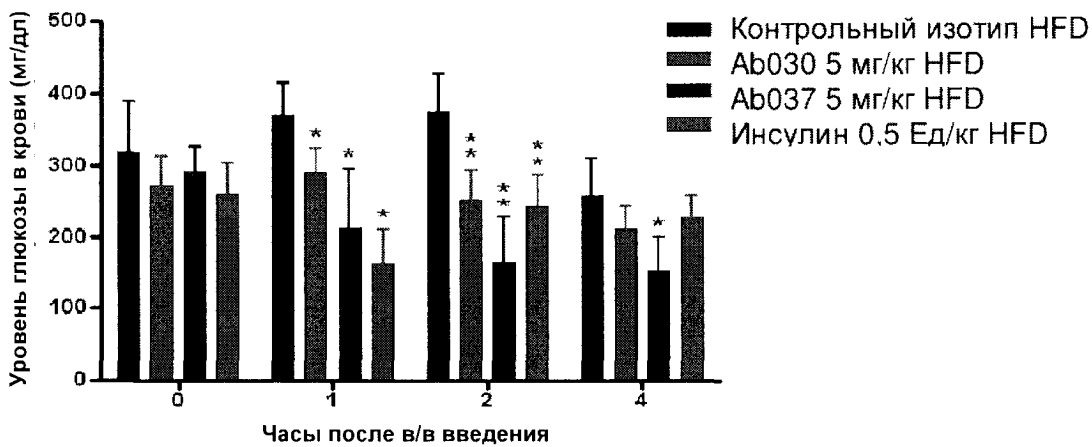
Уровни глюкозы в крови у мышей DIO, подвергнутых воздействию частичными агонистическими антителами к INSR

А.



* $p < 0,01$ (односторонний критерий) ND/изотип в сравнении с HFD/изотип

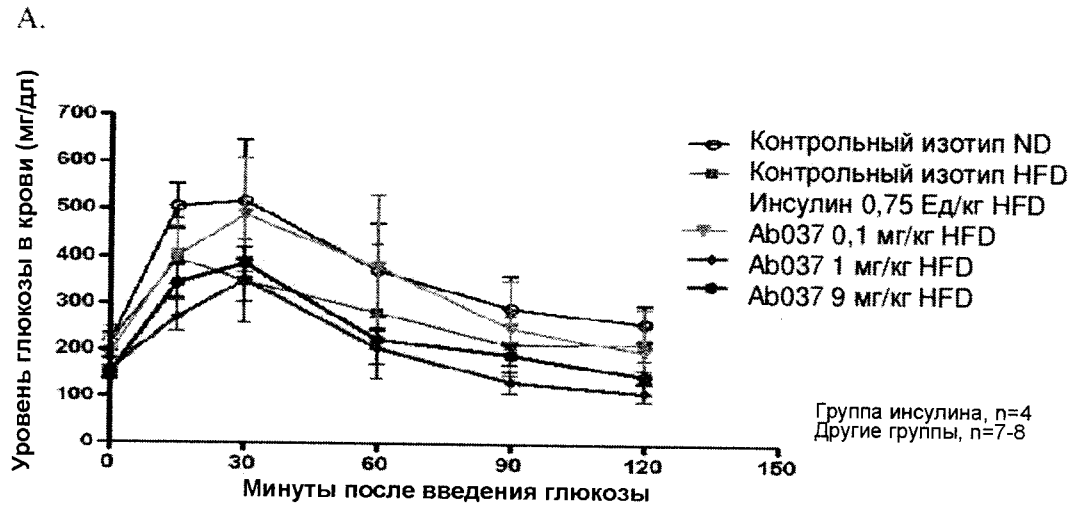
Б.



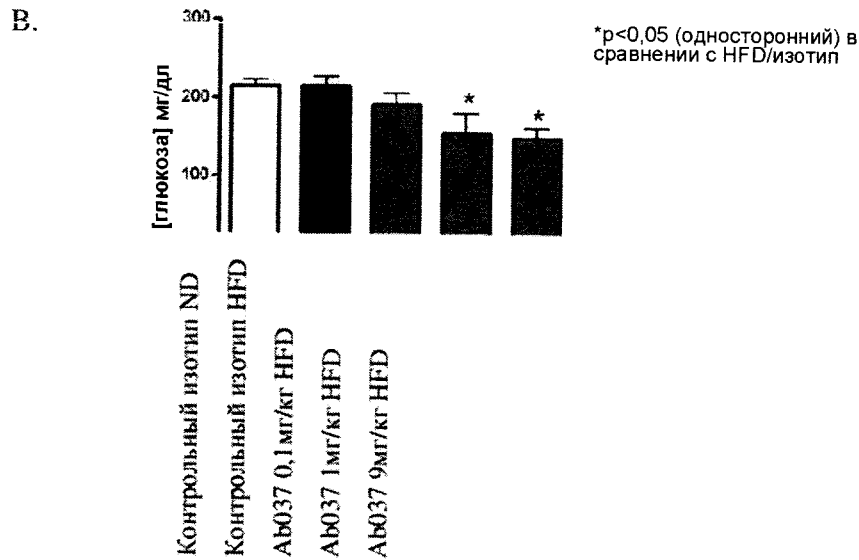
* $p < 0,01$ (двусторонний критерий) в сравнении с HFD/изотип

** $p < 0,001$ (двусторонний критерий) в сравнении с HFD/изотип

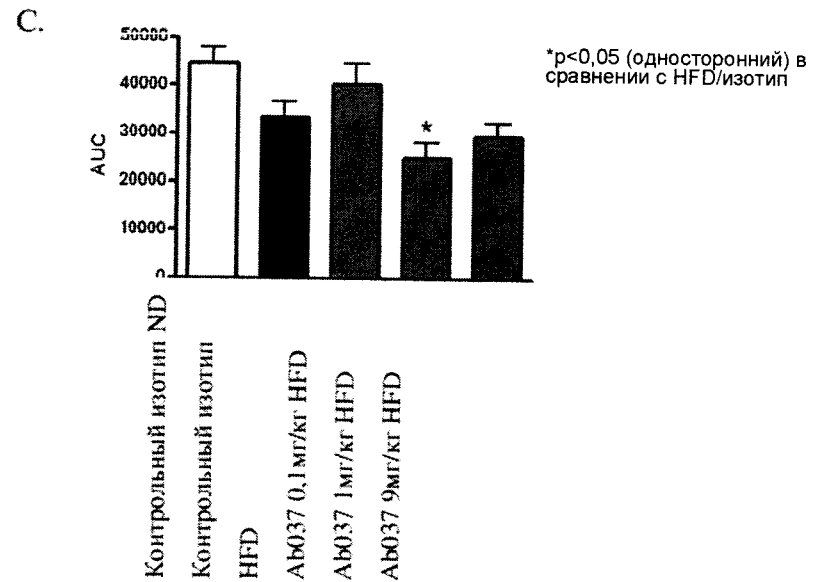
Фиг. 11



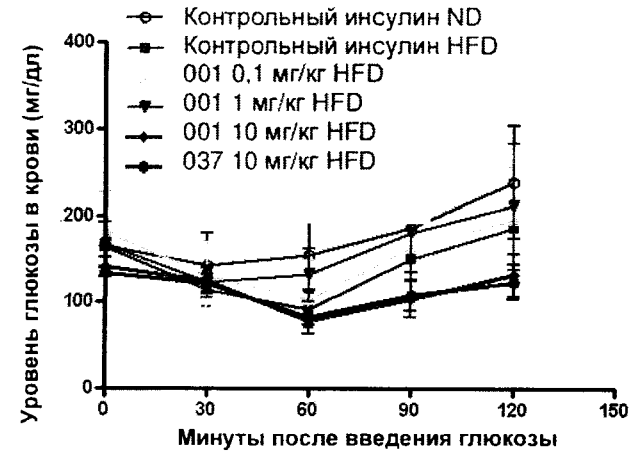
Натощак



ППГ AUC

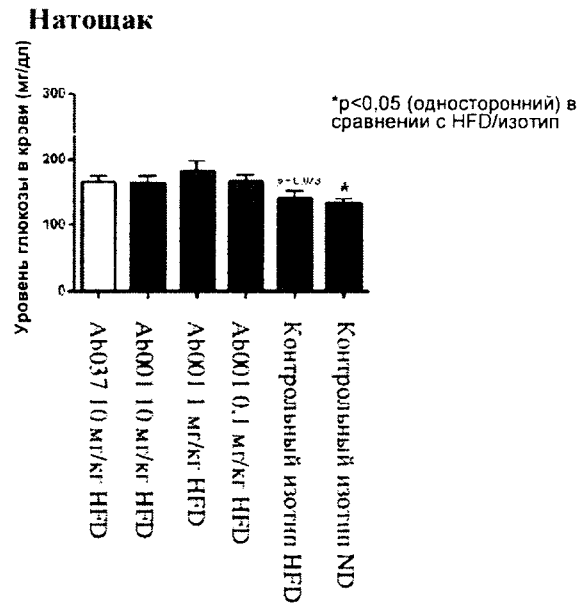


Фиг. 12

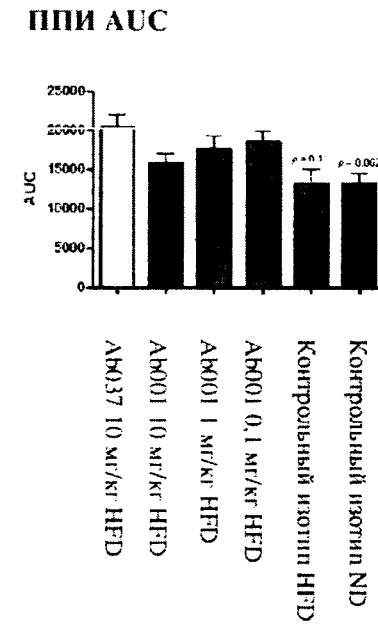


A.

B.

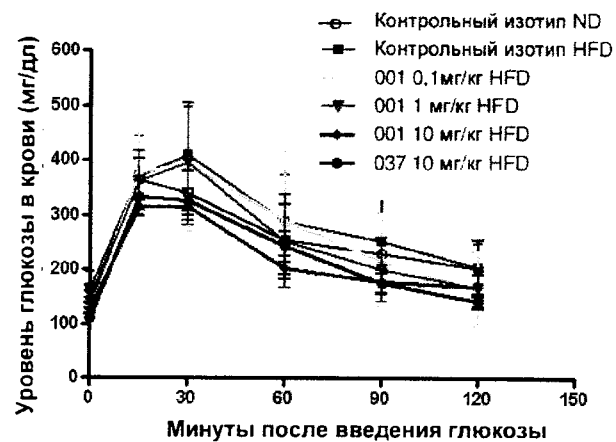


C.



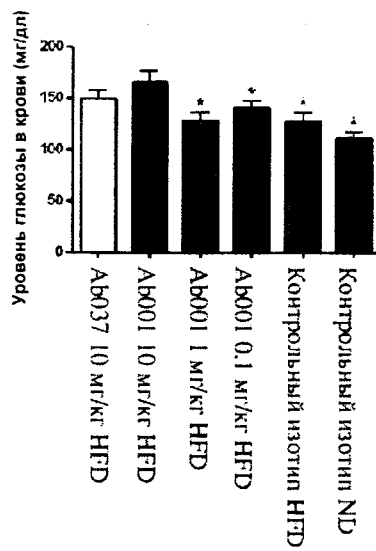
Фиг. 13

A.



B.

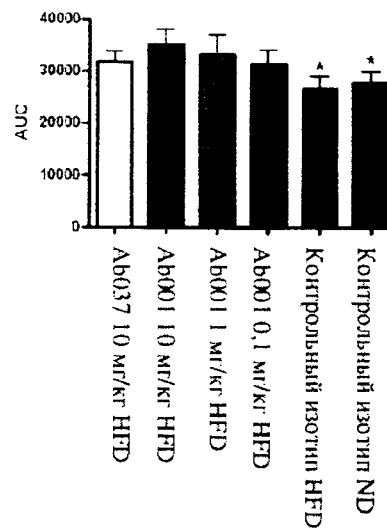
Натошак



*p<0,05 (односторонний) в сравнении с HFD/изотип

C.

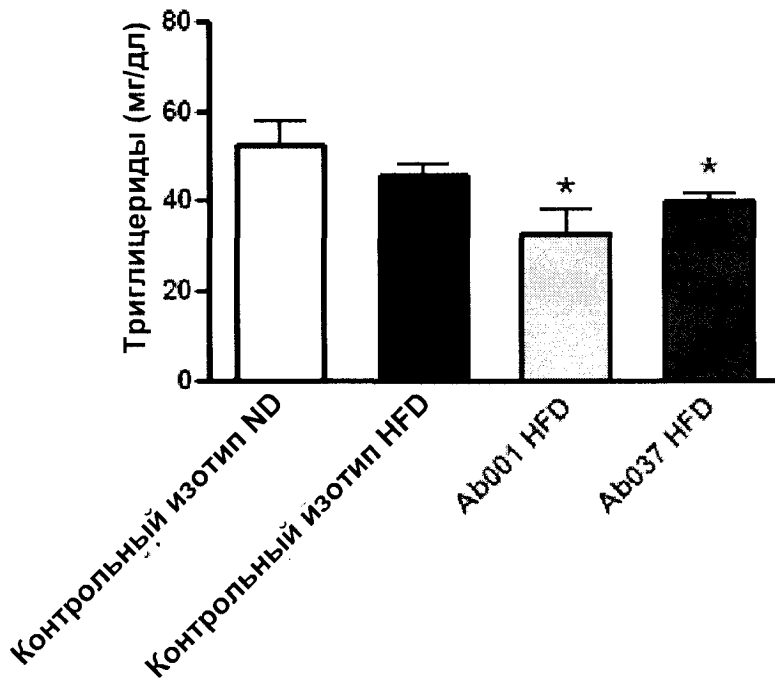
ППИ AUC



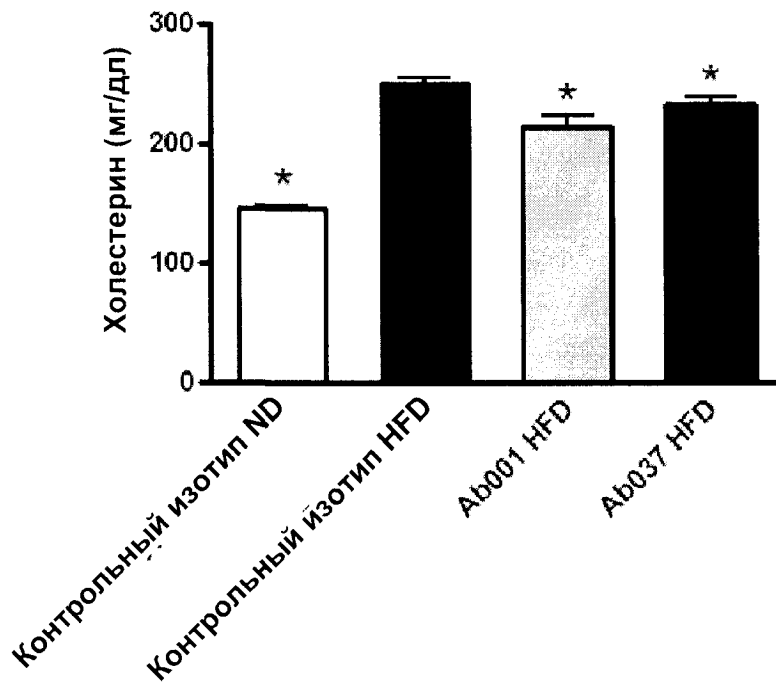
*p<0,05 (односторонний) в сравнении с HFD/изотип

Фиг. 14

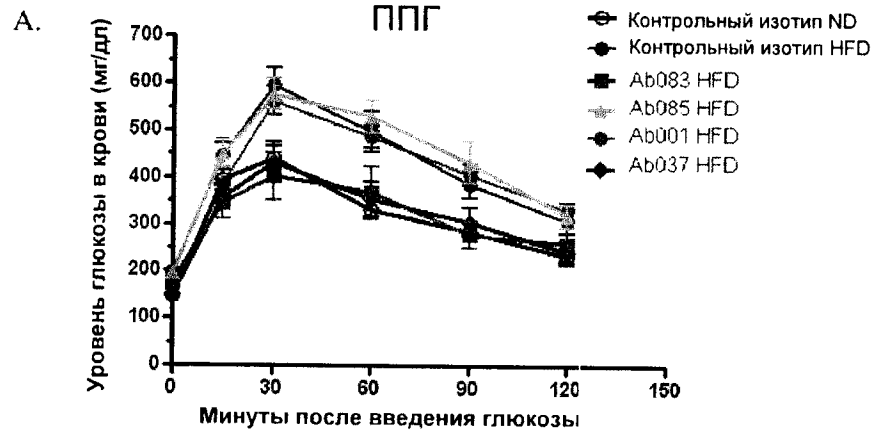
А. Триглицериды плазмы



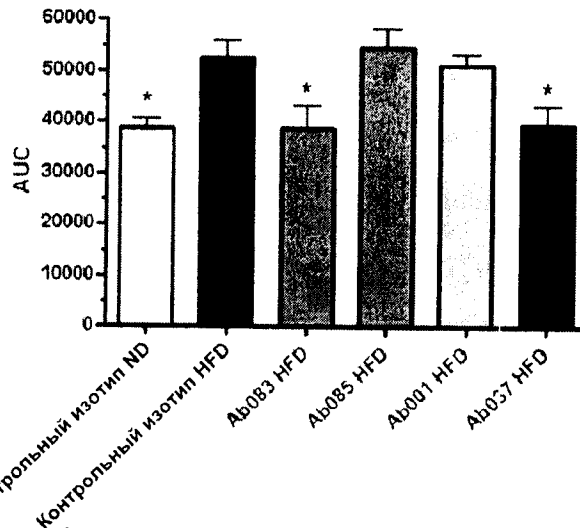
В. Холестерин плазмы



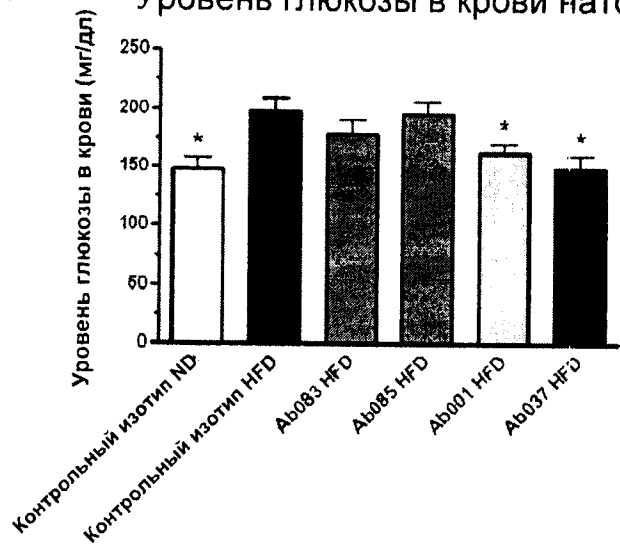
Фиг. 15



B. ППГ: площадь под кривой



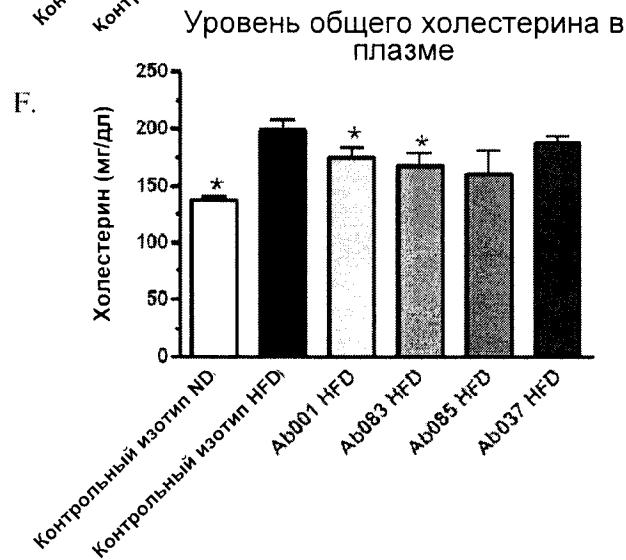
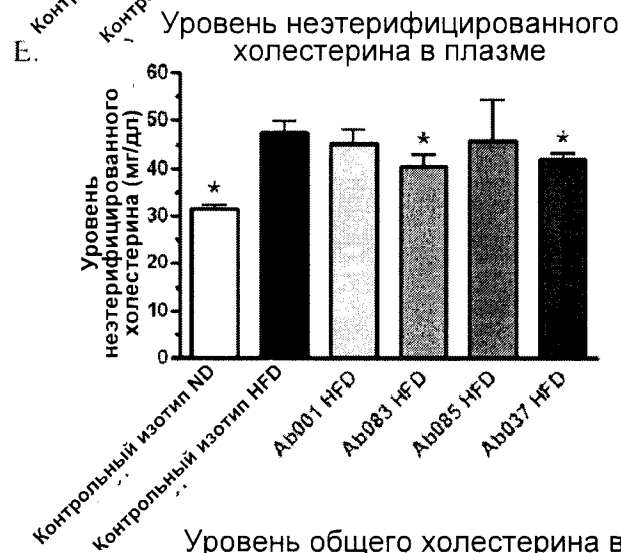
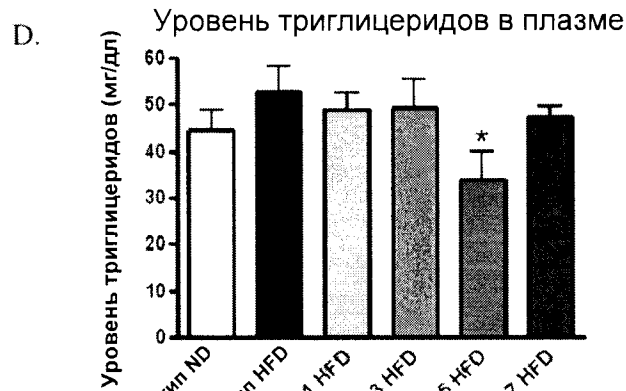
C. Уровень глюкозы в крови натощак



Фиг. 16

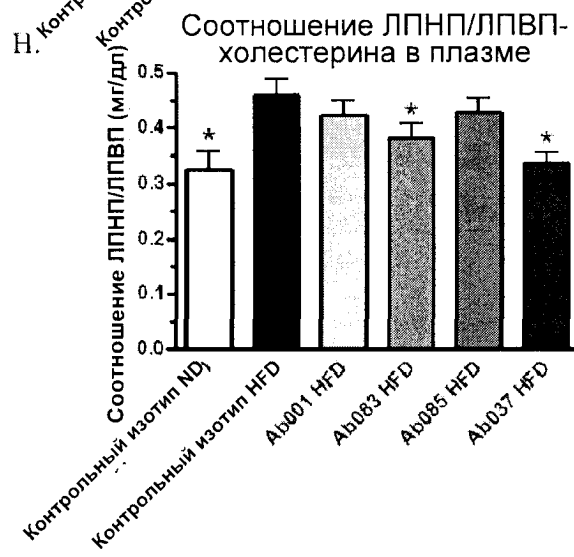
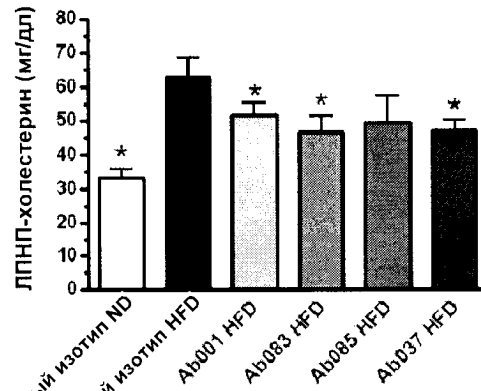


Фиг. 16 (продолжение)



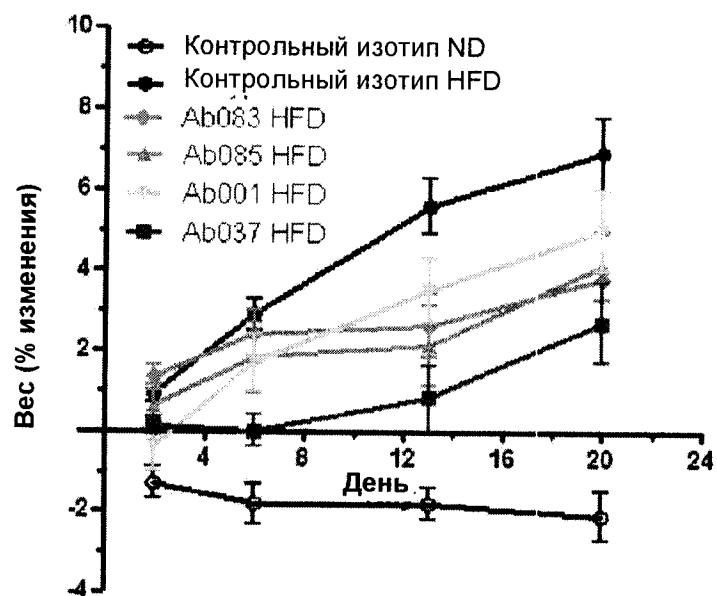
Фиг. 16 (продолжение)

G. Уровень ЛПНП-холестерина в плазме

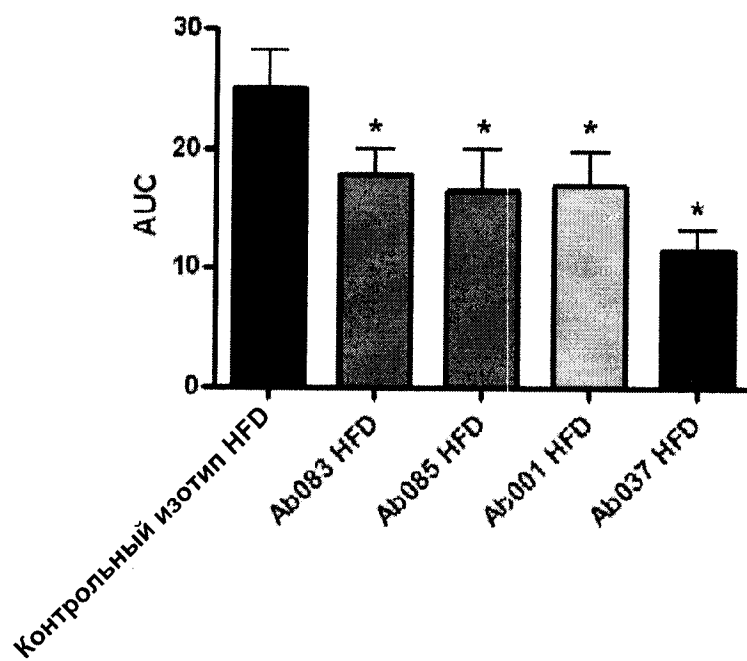


Фиг. 17

A. Изменение в массе тела

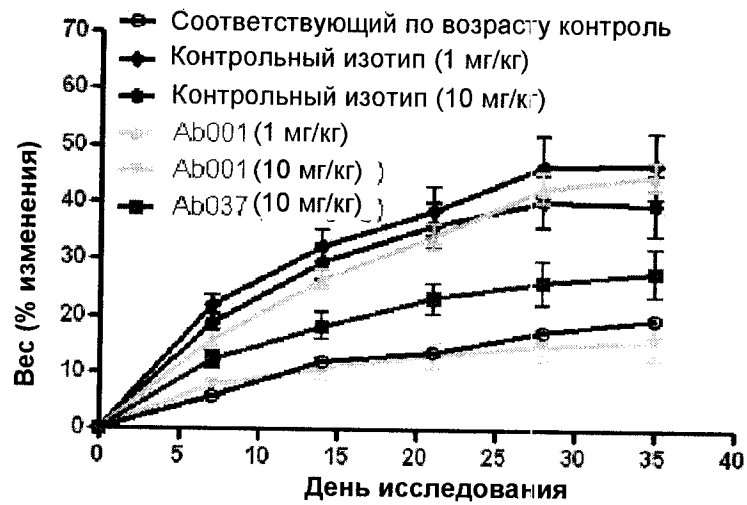


B.

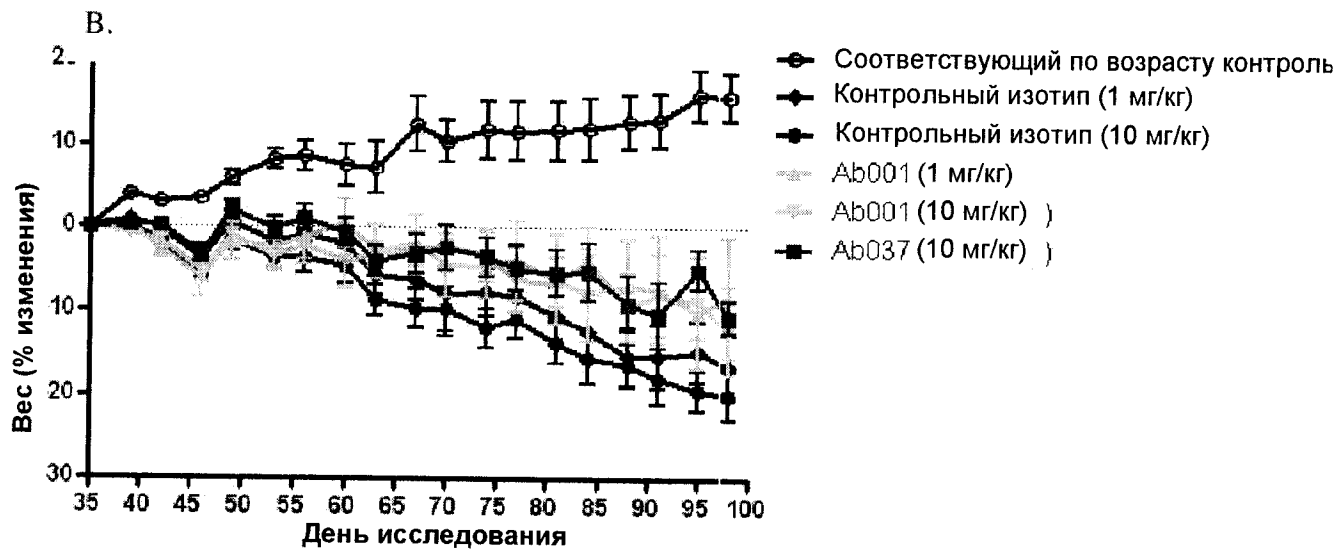
Увеличение веса:
площадь под кривой

Фиг. 18

А. Изменение в массе тела

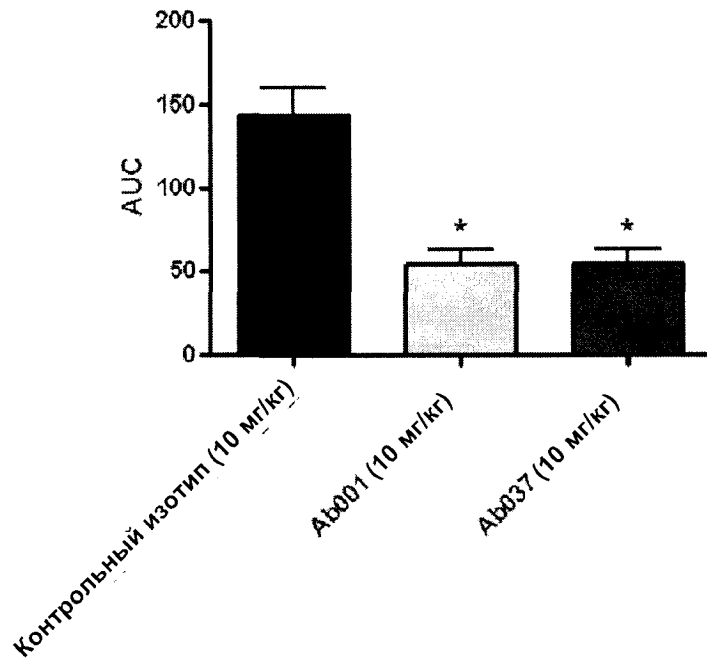


Изменение в массе тела

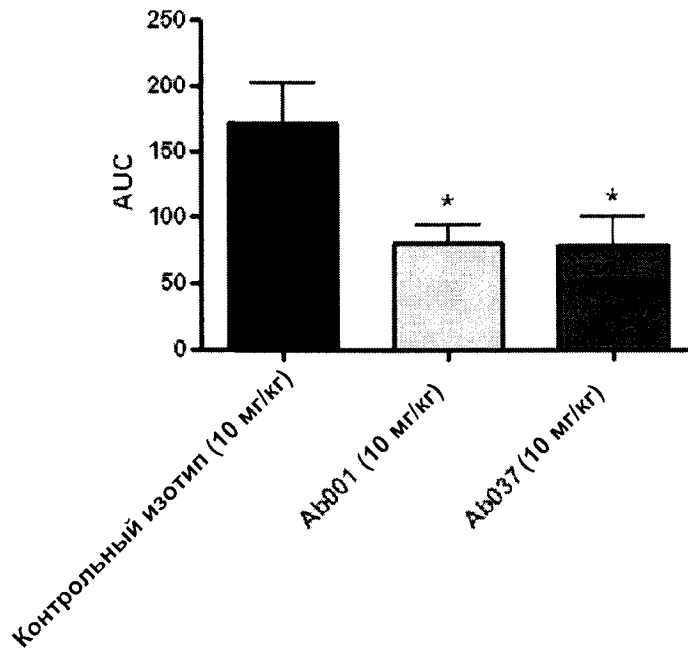


Фиг. 18 (продолжение)

С. Увеличение веса: площадь под кривой



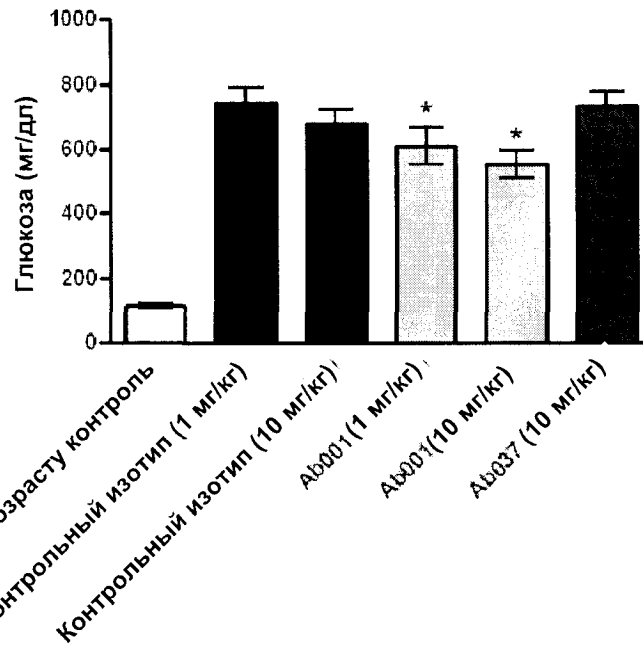
D. Снижение веса: площадь под кривой



Фиг. 19

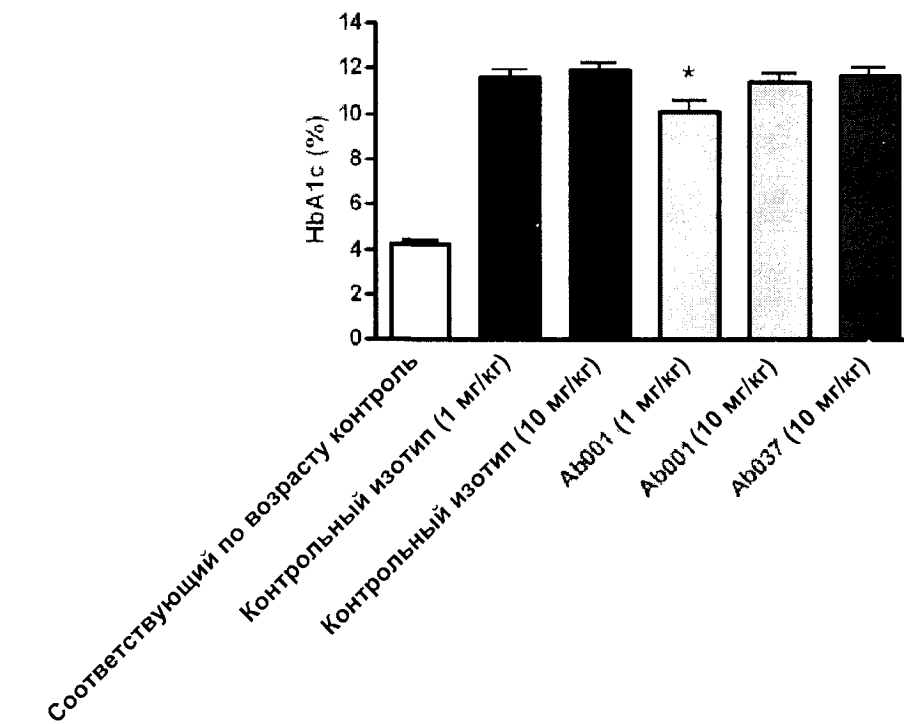
Уровень глюкозы в крови натощак

А.

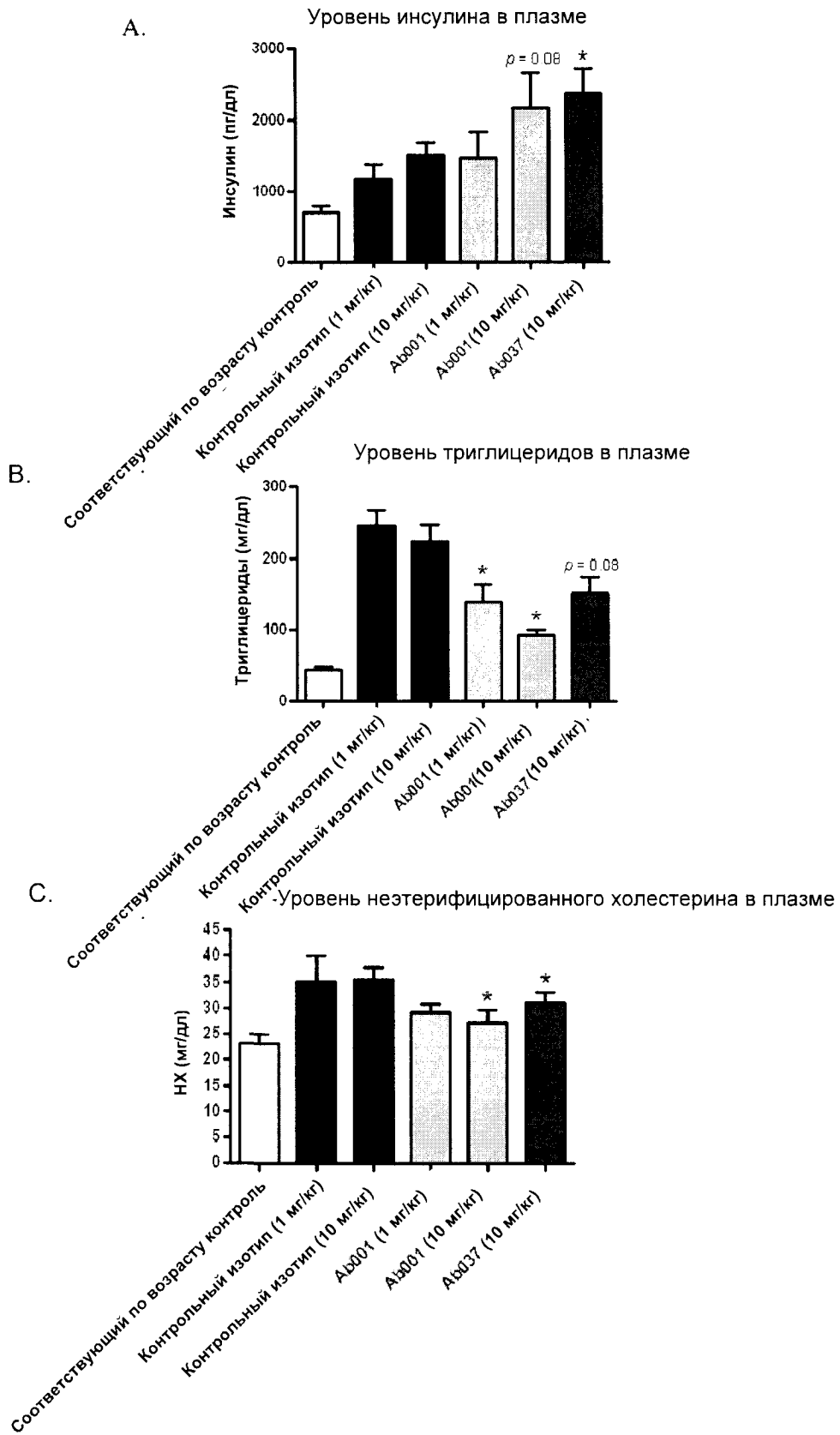


В.

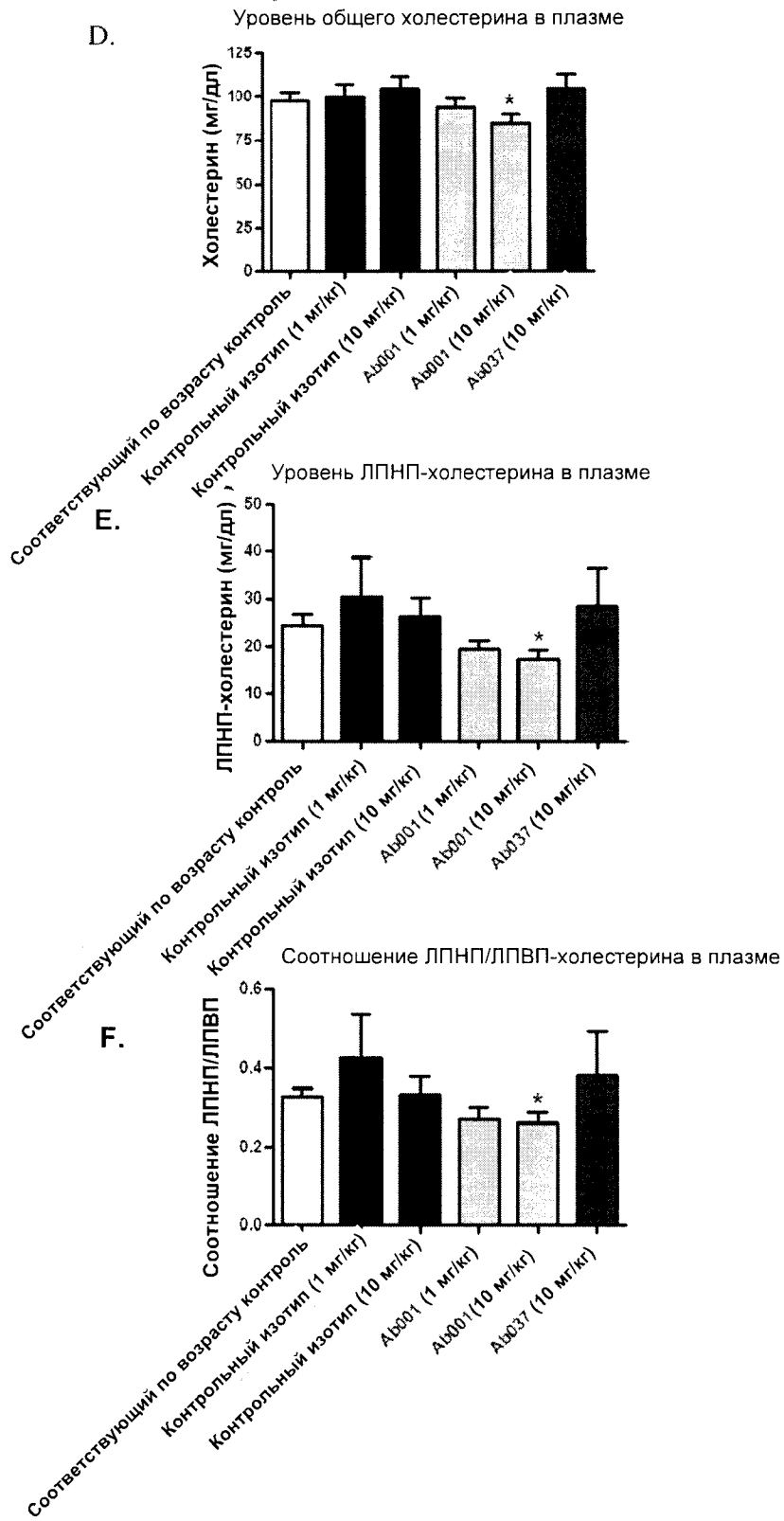
HbA1c



Фиг. 20



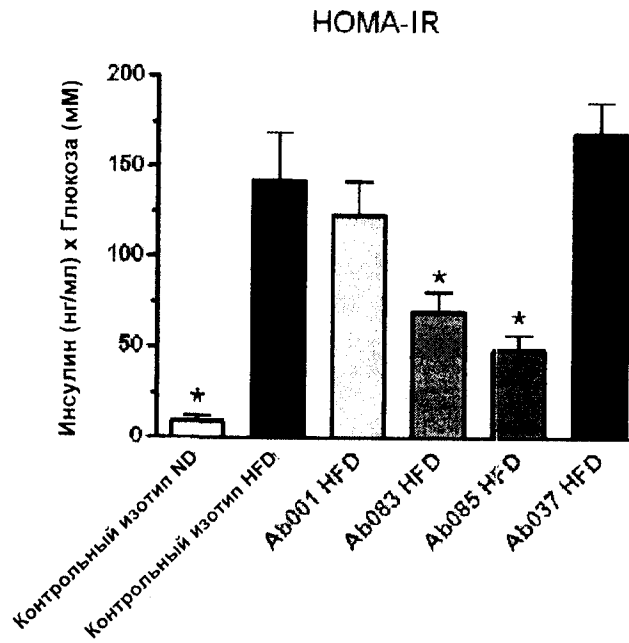
Фиг. 20 (продолжение)



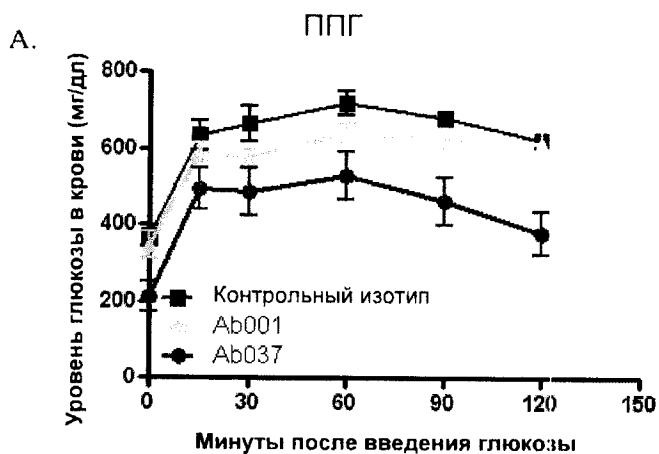
Фиг. 21



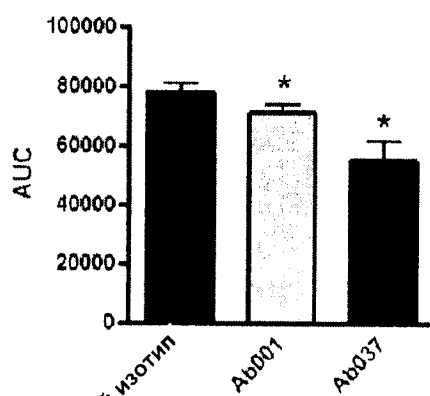
Фиг. 22



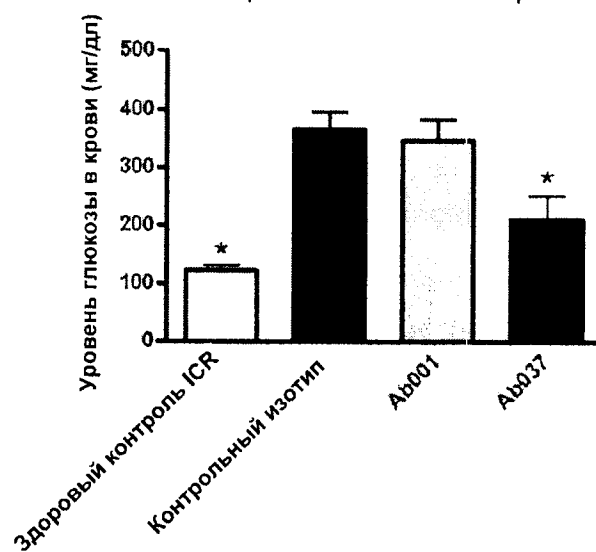
Фиг. 23



B. ППГ: площадь под кривой

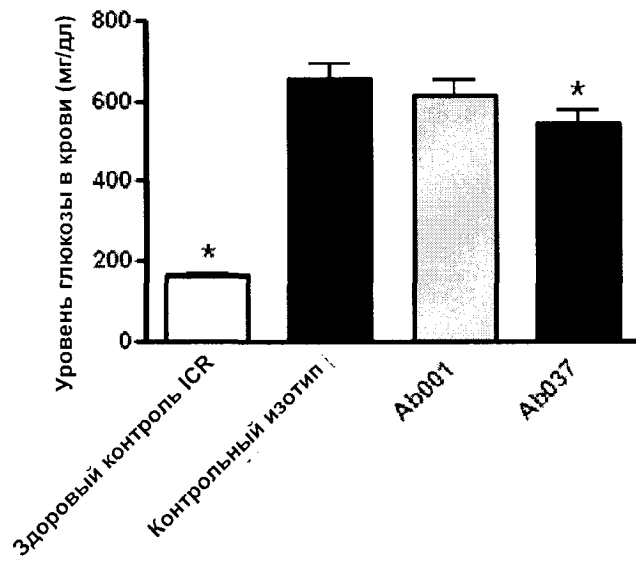


C. Уровень глюкозы в крови натощак



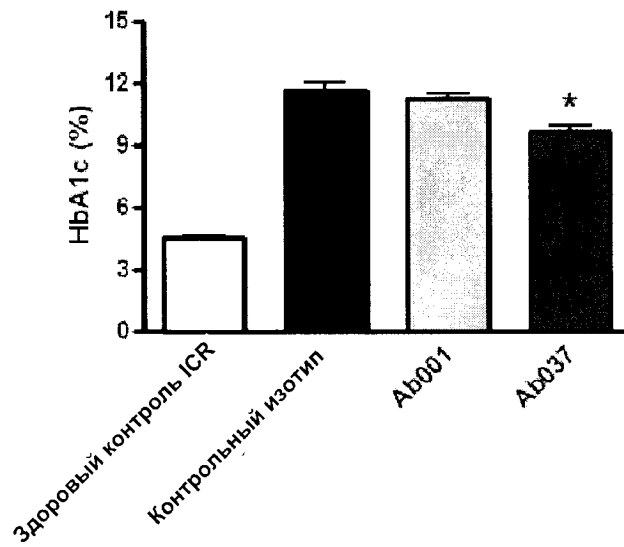
Фиг. 24

A. Уровень глюкозы после приема пищи



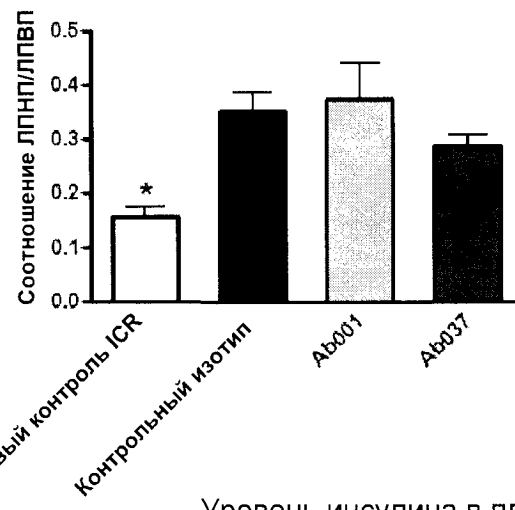
B.

HbA1c

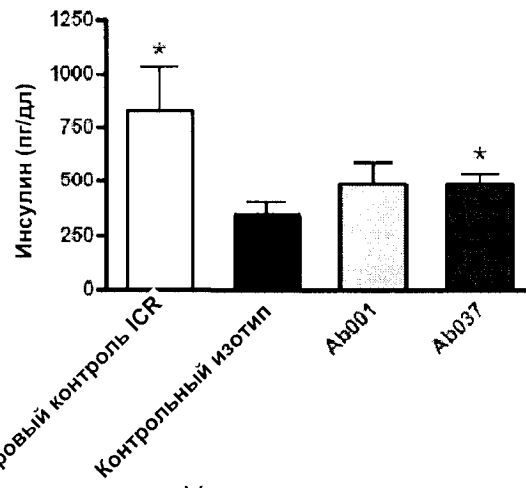


Фиг. 25

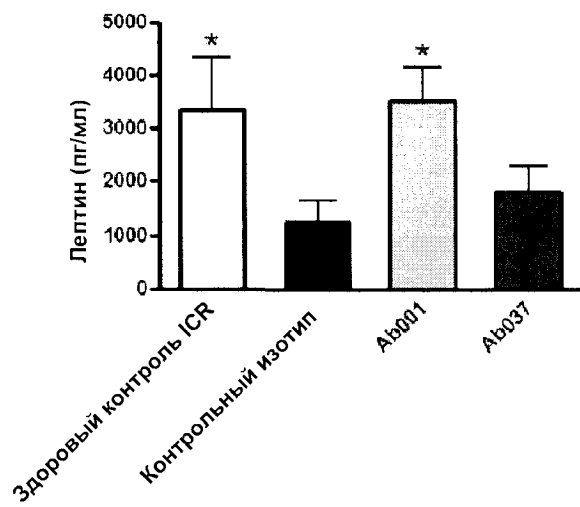
A. Соотношение ЛПНП/ЛПВП в плазме



B. Уровень инсулина в плазме

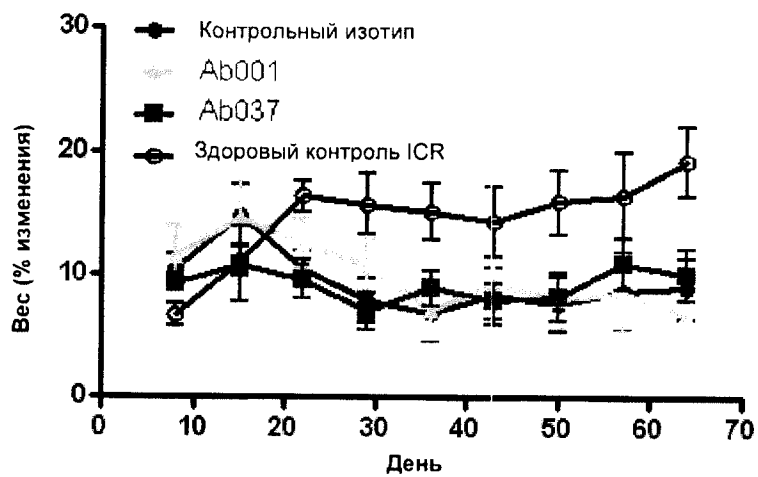


C. Уровень лептина в плазме

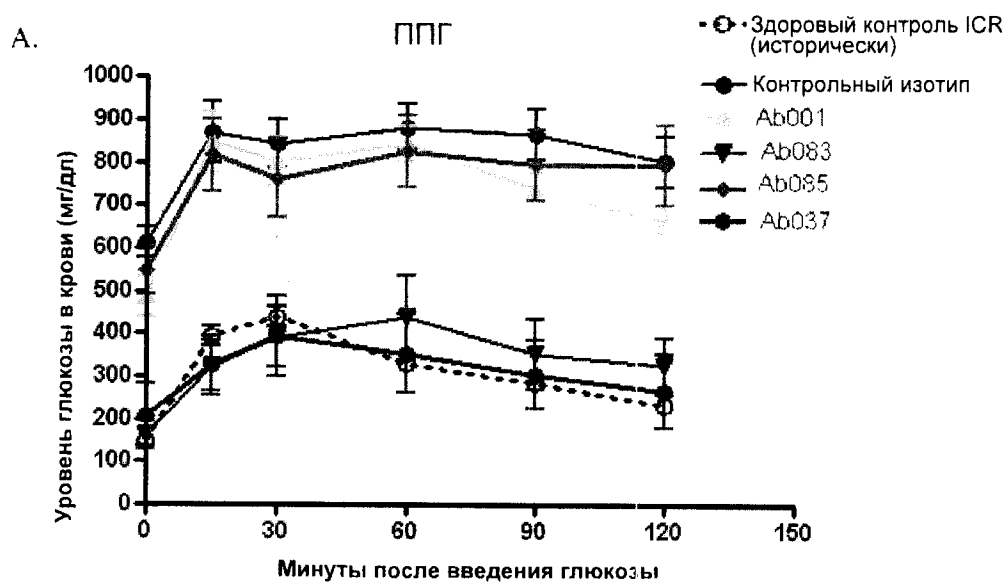


Фиг. 26

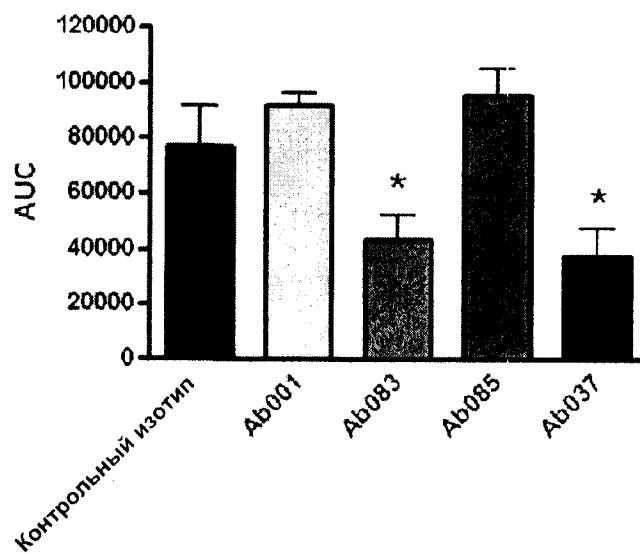
Изменение в массе тела



Фиг. 27



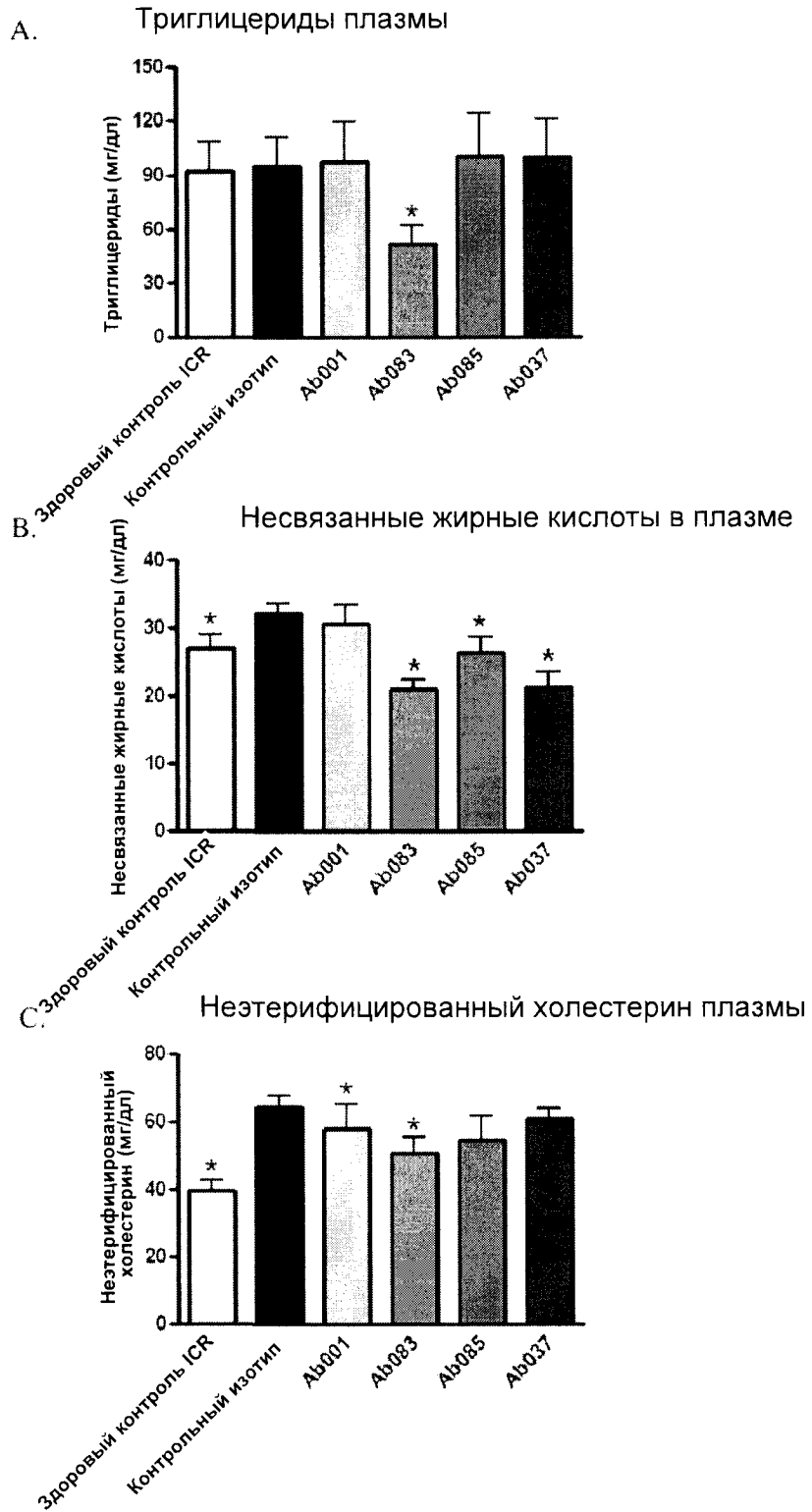
В. ППГ: площадь под кривой



Фиг. 28



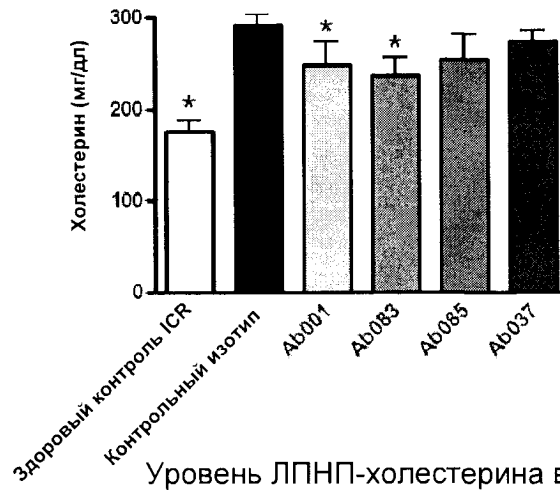
Фиг. 29



Фиг. 29 (продолжение)

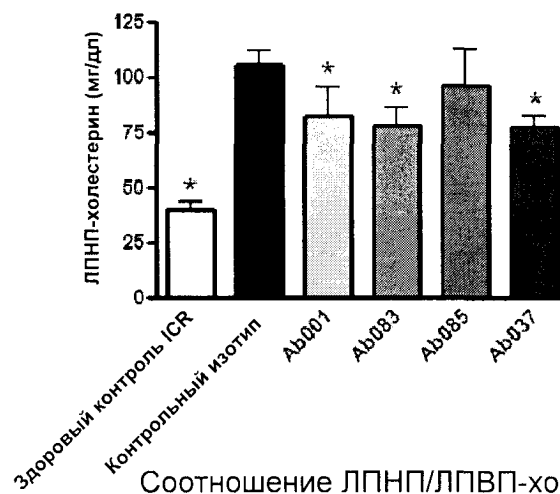
Уровень общего холестерина в плазме

D.



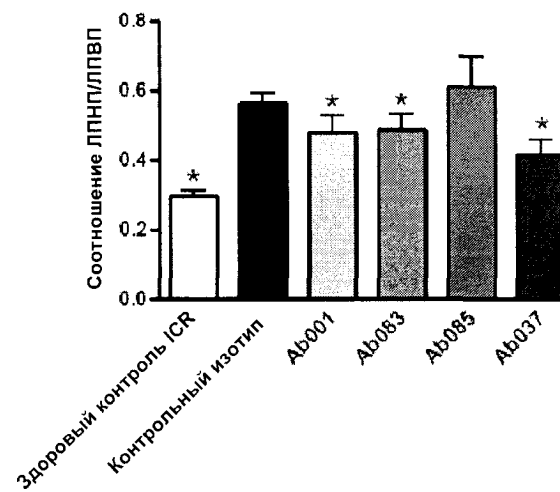
E.

Уровень ЛПНП-холестерина в плазме

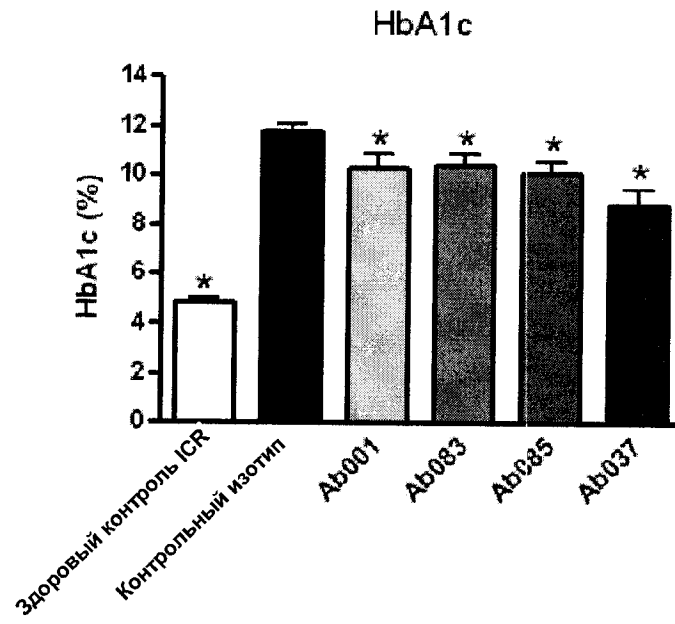


F.

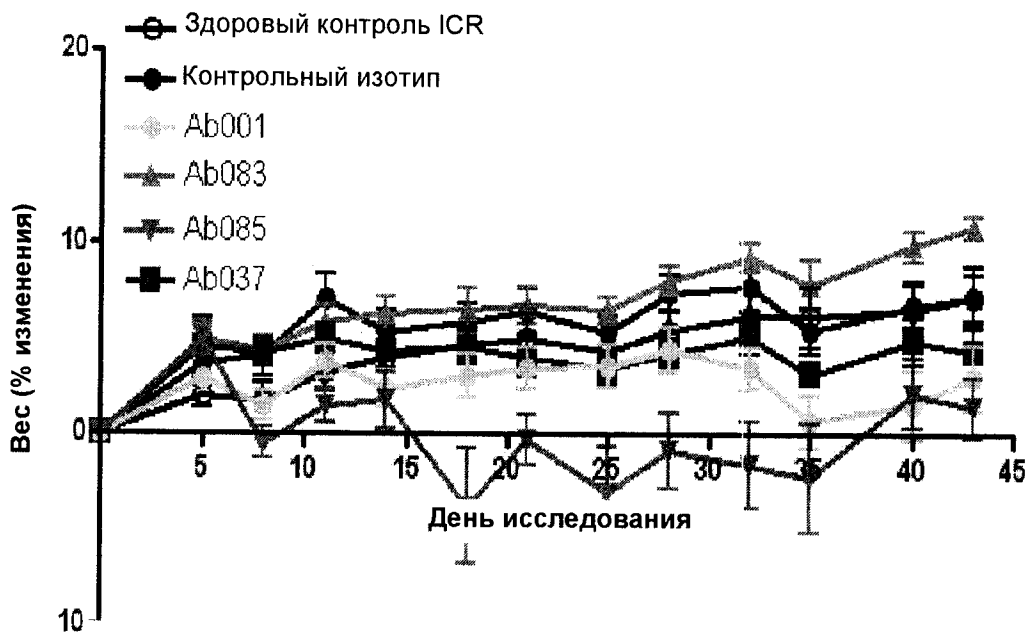
Соотношение ЛПНП/ЛПВП-холестерина в плазме



Фиг. 30

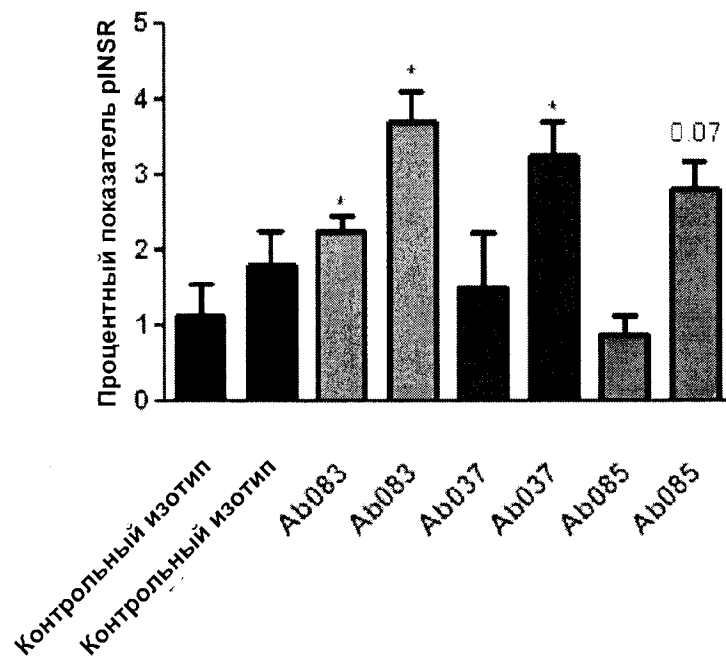


Фигура 31

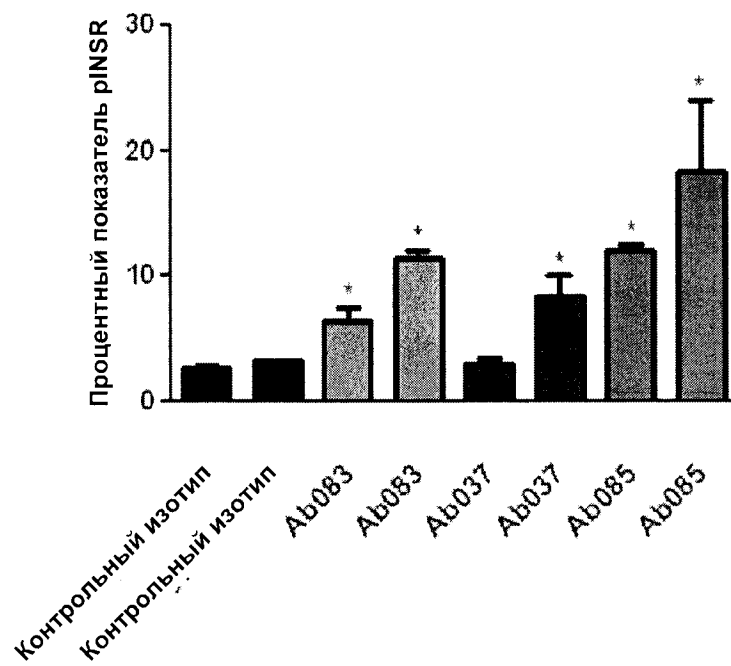


Фиг. 32

А. Фосфорилированный INSR в печени



В. Фосфорилированный INSR в мышцах



Фиг. 33

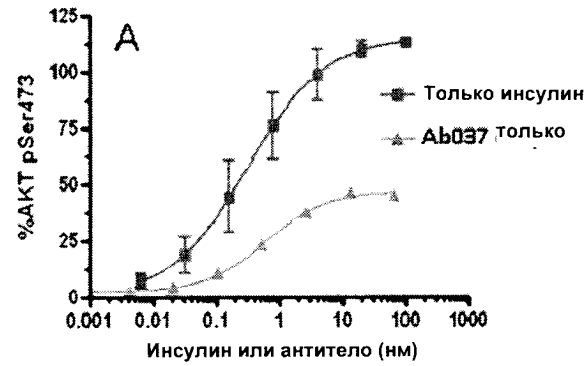
<i>Исследуемое антитело</i>	<i>Площадь FACS под log трансформированными данными MFI связывания клонов с INSR клеток CHO-K1 после обеднения сывороткой</i>				<i>Площадь FACS под log трансформированными данными соотношения MFI связывания клонов с INSR CHO-K1 человека с инсулином и без инсулина (+инсулин/-инсулин)</i>	
	<i>INSR человека, без инсулина</i>	<i>INSR мышцы, без инсулина</i>	<i>INSR человека, с инсулином</i>	<i>INSR мышцы, с инсулином</i>	<i>INSR человека</i>	<i>INSR мышцы</i>
Ab050	252	424	81	170	0.32	0.40
Ab051	554	663	378	470	0.68	0.71
Ab052	445	892	134	397	0.30	0.45
Ab053	1331	1131	451	574	0.34	0.51
Ab054	1128	1027	356	519	0.32	0.51
Ab055	1192	1300	759	1050	0.64	0.81
Ab056	1110	21	927	41	0.84	1.98
Ab057	155	409	87	250	0.56	0.61
Ab058	1407	812	370	388	0.26	0.48
Ab059	22	14	764	13	34.25	HO
Ab060	460	210	308	388	0.67	1.85
Ab061	204	462	59	170	0.29	0.37
Ab062	1398	1448	790.3	1009	0.57	0.70
Ab063	943	1025	674	733	0.71	0.72
Ab064	1710	1019	1271	813	0.74	0.80
Ab065	205	483	57	177	0.28	0.37
Ab066	1564	1516	1157	1145	0.74	0.76
Ab067	1537	1281	1063	786	0.69	0.61
Ab068	1422	803	1028	445	0.72	0.55
Ab069	357	642	146	383	0.41	0.60
Ab070	283	587	150	389	0.53	0.66
Ab071	490	818	194	518	0.40	0.63
Ab072	226	508	84	267	0.37	0.53

<i>Исследуемое антитело</i>	<i>Площадь FACS под log трансформированными данными MFI связывания клонов с INSR клеток CHO-K1 после обеднения сывороткой</i>				<i>Площадь FACS под log трансформированными данными соотношения MFI связывания клонов с INSR CHO-K1 человека с инсулином и без инсулина (+инсулин/-инсулин)</i>	
	<i>INSR человека, без инсулина</i>	<i>INSR мышцы, без инсулина</i>	<i>INSR человека, с инсулином</i>	<i>INSR мышцы, с инсулином</i>	<i>INSR человека</i>	<i>INSR мышцы</i>
Ab073	729	307	341	321	0.47	1.05
Ab074	596	932	260	503	0.44	0.54
Ab075	692	425	353	446	0.51	1.05
Ab076	552	268	543	391	0.98	1.46
Ab077	127	45	268	103	2.12	2.28
Ab078	11	12	704	217	66	17.6
Ab079	296	154	385	215	1.30	1.39
Ab080	282	157	386	191	1.37	1.22
Ab081	176	189	75	125	0.42	0.66
Ab082	399	257	236	267	0.59	1.04
Ab083	97	81	294	179	3.03	2.21
Ab084	532	196	508	344	0.95	1.75
Ab001+антитело к IgG APC p1 человека	294	34	565	127	1.92	3.68
Ab001+антитело к IgG APC p2 человека	687	443	1017	1062	1.48	2.40
Ab001+антитело к IgG APC p3 человека						
Ab001+антитело к IgG APC p5 человека	534	176	1006	485	1.89	2.76
Ab001+антитело к IgG APC p6 человека урезанное	693	232	1030	518	1.49	2.24

Фиг. 33 (продолжение)

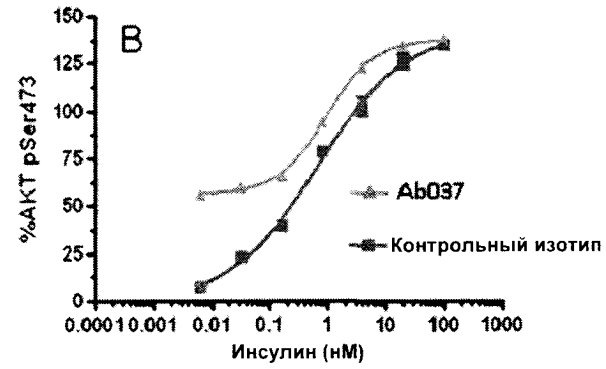
НО = не определено

Активация pAkt агонистическим антителом или инсулином



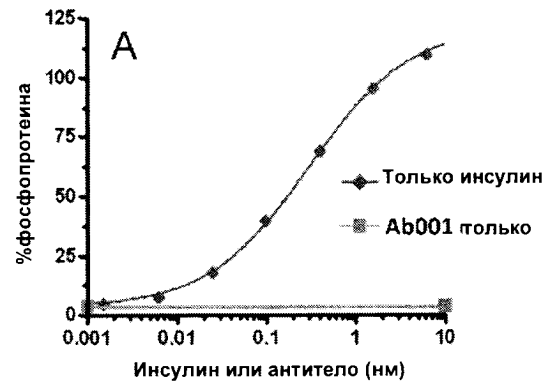
Фиг. 34

Активация pAkt инсулином в присутствии или отсутствии агонистического антитела

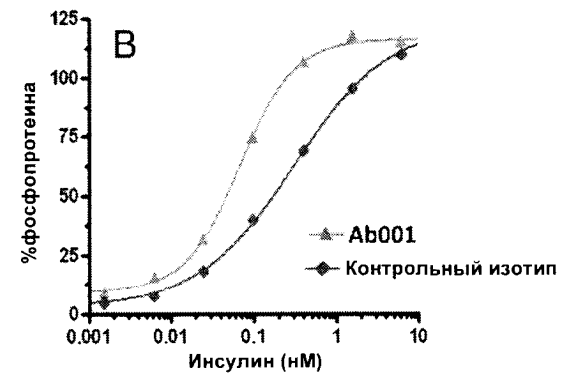


Фиг. 35

Активация pAkt только сенсбилизирующим антителом или инсулином



Активация pAkt инсулином в присутствии или отсутствии сенсбилизирующего антитела



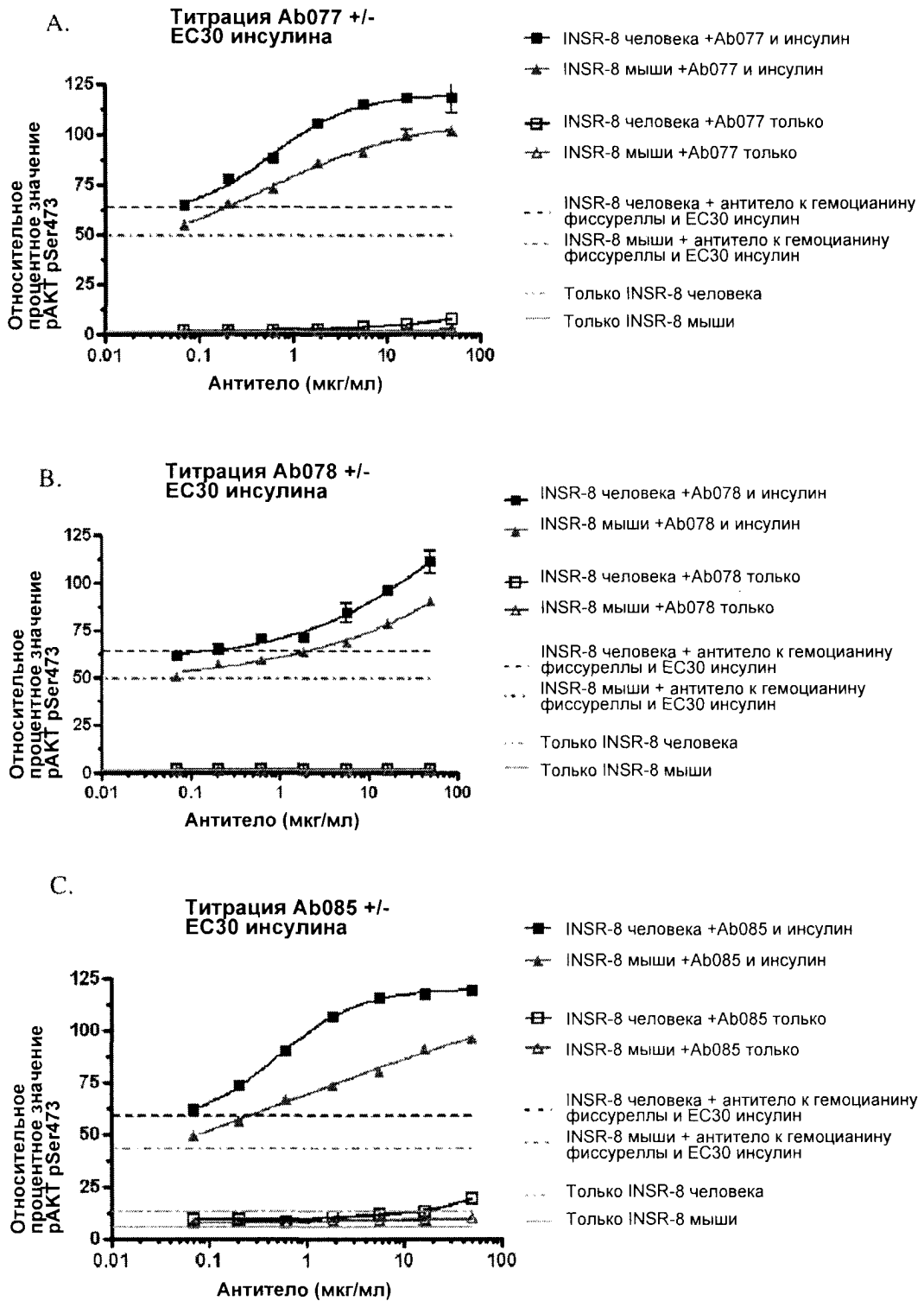
Фиг. 36

<i>Рекомбинантная линия клеток, вырабатывающая рецептор инсулина и используемая в анализе</i>	<i>Параметр анализа, определенный при приращении сигмоидальной кривой доза-ответ</i>	<i>Инсулин человека</i>	<i>Ab037</i>	<i>Ab030</i>	<i>Ab040</i>	<i>Ab018</i>
<i>INSR человека в клетках CHO-K1</i>	<i>Относительная максимальная активация pAkt инсулином или только антителом</i>	100%	44%	47%	19%	36%
	<i>EC₅₀ (нМ) инсулина или только антитела</i>	0,6	0,8	12	4	1
	<i>Коэффициент Хилла инсулина или только антитела</i>	0,8	0,9	1,8	1,4	1,4
<i>INSR мыши в клетках CHO-K1</i>	<i>Относительная максимальная активация pAkt инсулином или только антителом</i>	100%	29%	37%	25%	26%
	<i>EC₅₀ (нМ) инсулина или только антитела</i>	3,4	1,4	11	4	3
	<i>Коэффициент Хилла инсулина или только антитела</i>	0,7	1	1,7	1,3	1

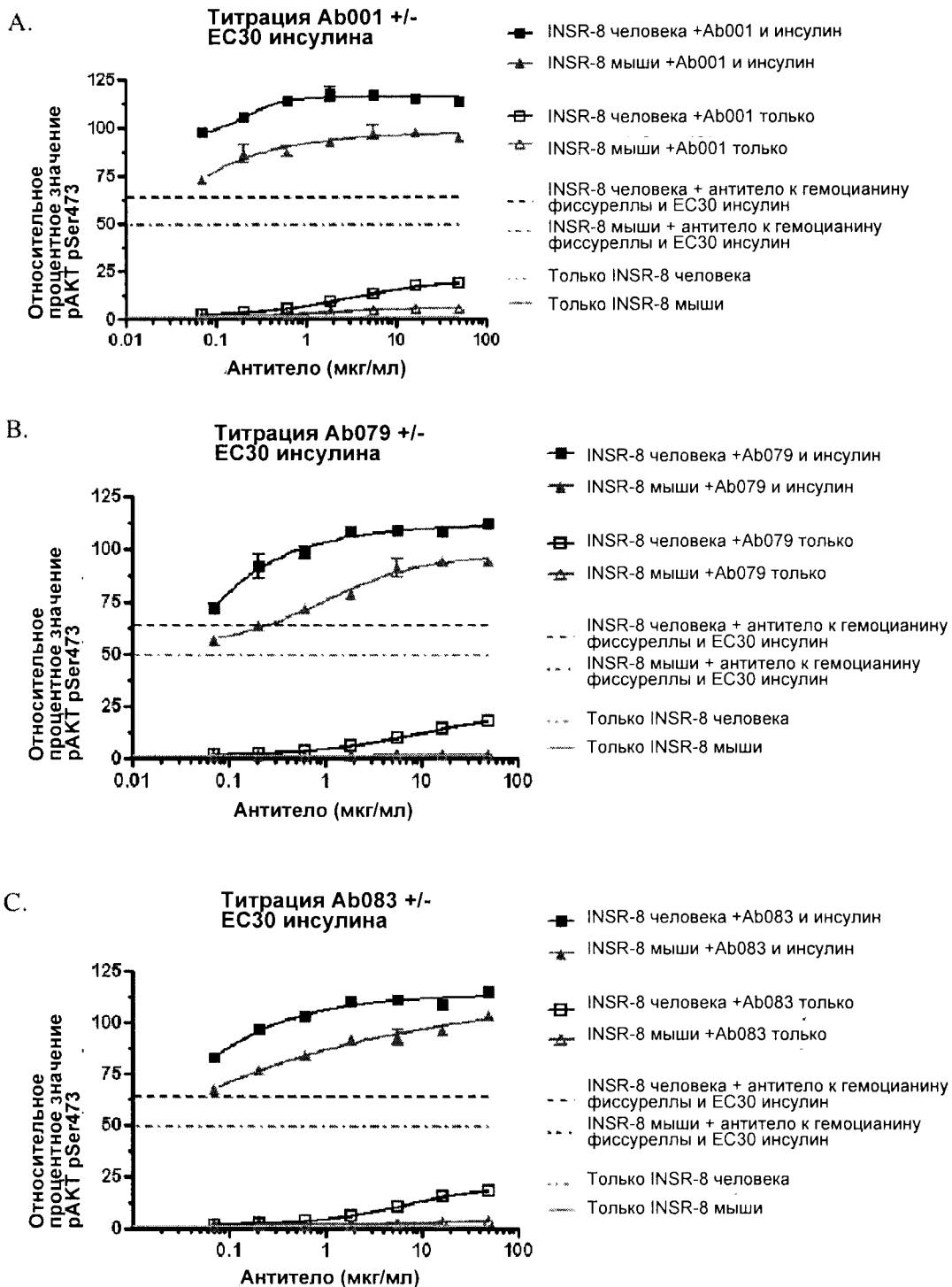
Фиг. 37

Рекомбинантная линия клеток, вырабатывающая рецептор инсулина и используемая в анализе	Параметр анализа, определенный при приращении сигмоидальной кривой доза-ответ	Анализ 1		Анализ 2	
		Инсулин человека с 10 мкг/мл контрольного антитела	Инсулин человека с 10 мкг/мл Ab037	Инсулин человека с 10 мкг/мл контрольного антитела	Инсулин человека с 10 мкг/мл Ab040
INSR человека в клетках CHO-K1	Относительная максимальная активация pAkt в присутствии 10 мкг/мл антитела	100 ± 5%	93 ± 2%	100 ± 3%	85 ± 1%
	EC ₅₀ инсулина в присутствии 10 мкг/мл антитела (нМ)	0.7 ± 0.3	1 ± 0.3	0.8 ± 0.2	0.3 ± 0.1
INSR мыши в клетках CHO-K1	Относительная максимальная активация pAkt в присутствии 10 мкг/мл антитела	100 ± 2%	99 ± 1%	100 ± 3%	98 ± 1%
	EC ₅₀ инсулина в присутствии 10 мкг/мл антитела (нМ)	3.3 ± 0.6	2.1 ± 0.4	3 ± 1	0.6 ± 0.2

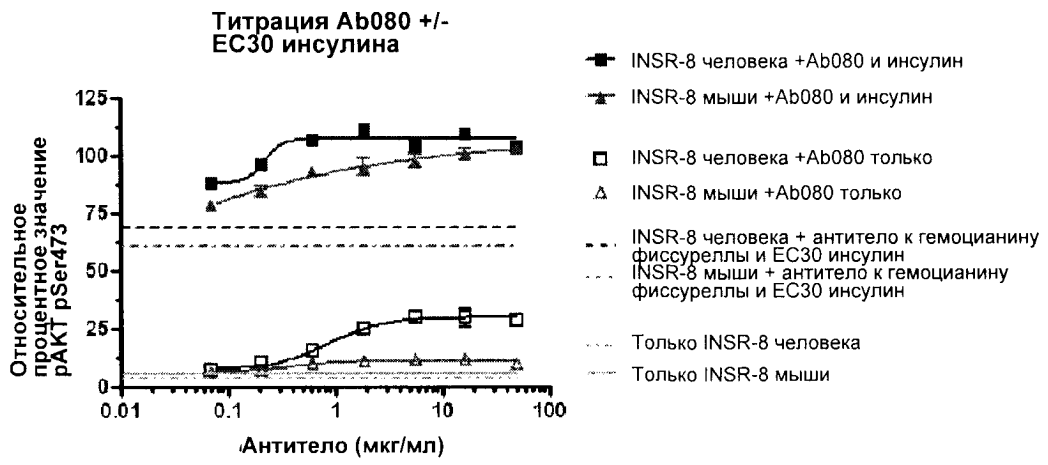
Фиг. 38



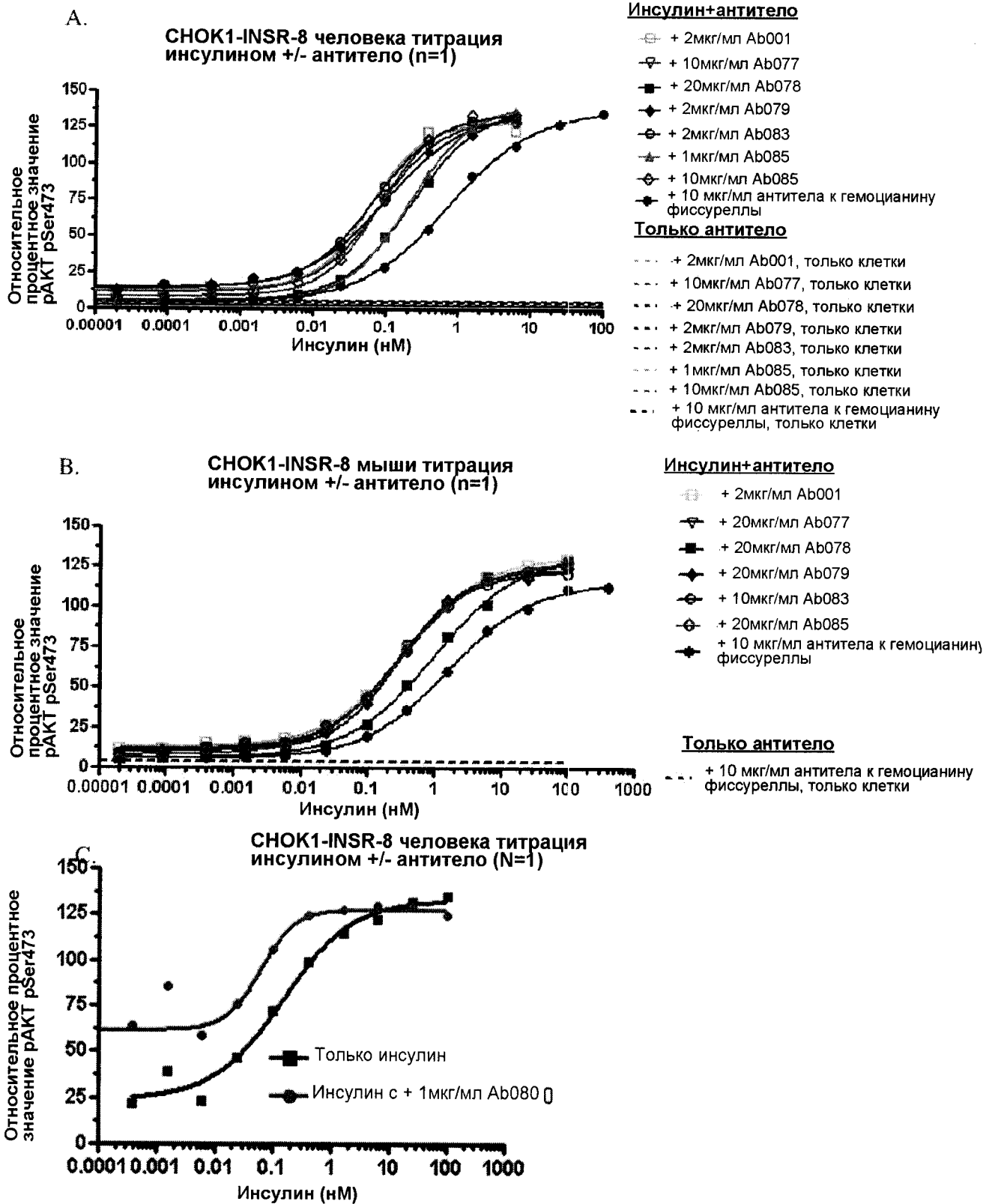
Фиг. 39



Фиг. 40

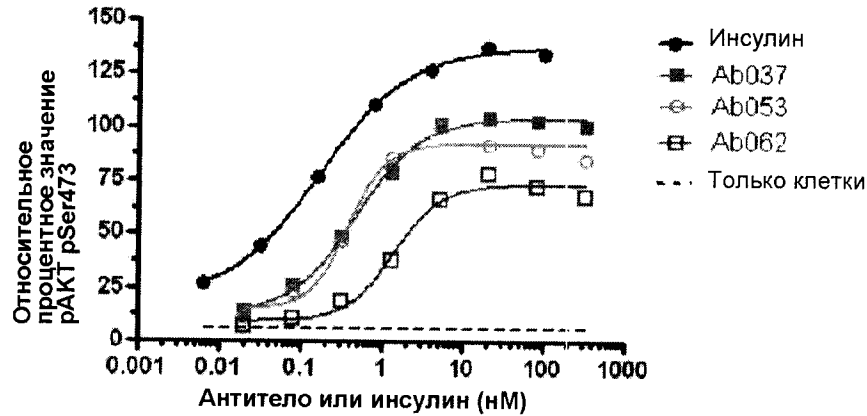


Фиг. 41

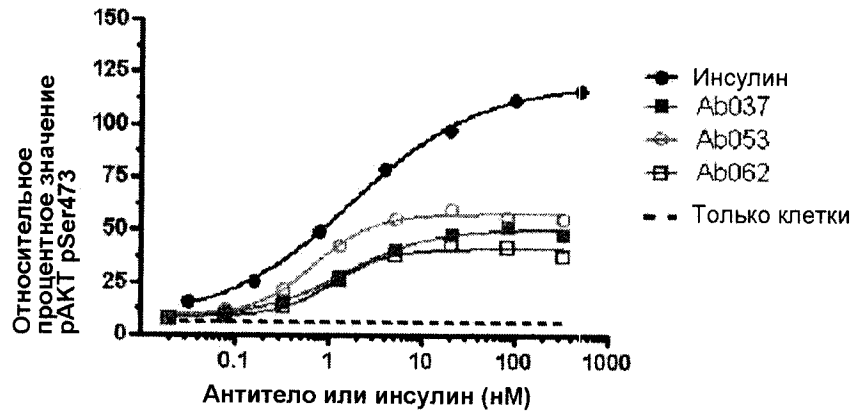


Фиг. 42

А.. **CHOK1-INSR-8 человека титрация антитела (n=1)**

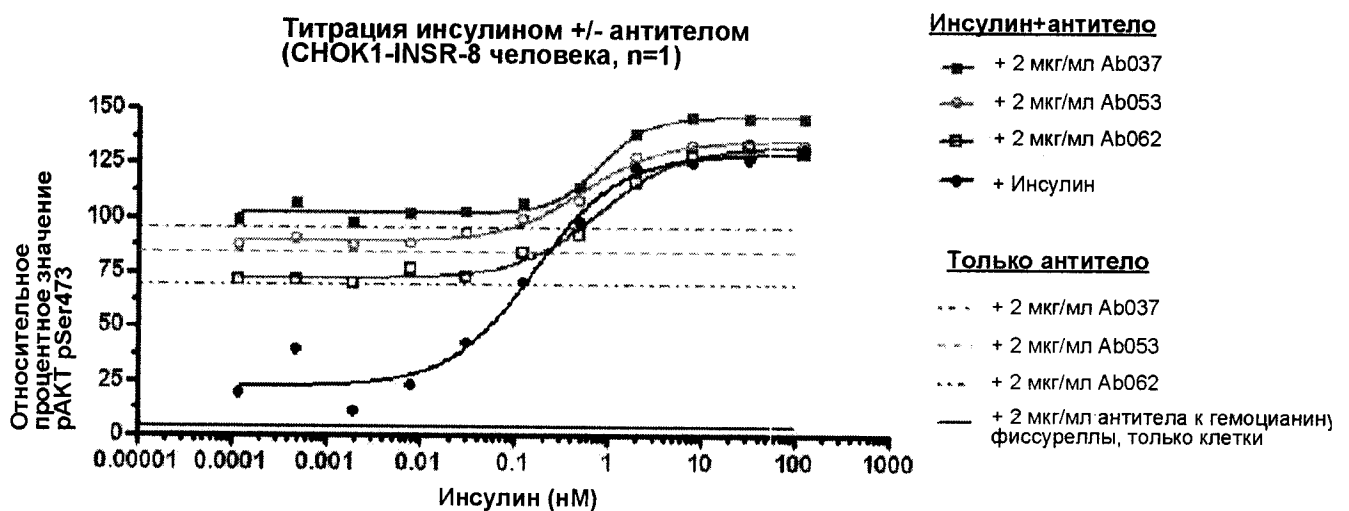


В.. **CHOK1-INSR-8 мыши титрация антитела (n=1)**



Фигура 43

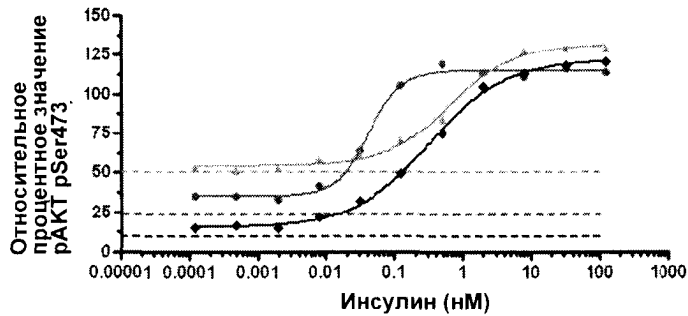
Титрация инсулином +/- антителом (CHOK1-INSR-8 человека, n=1)



Фиг. 44

А.

Титрация инсулином +/- антителом
(CHOK1-INSR-8 человека, n=1)

Инсулин+антитело

+ 2 мкг/мл Ab001

+ 15 мкг/мл 83-7

+ 10 мкг/мл антитела к гемоцианину
фиссуреллы + инсулинТолько антитело

+ 2 мкг/мл Ab001 + только клетки

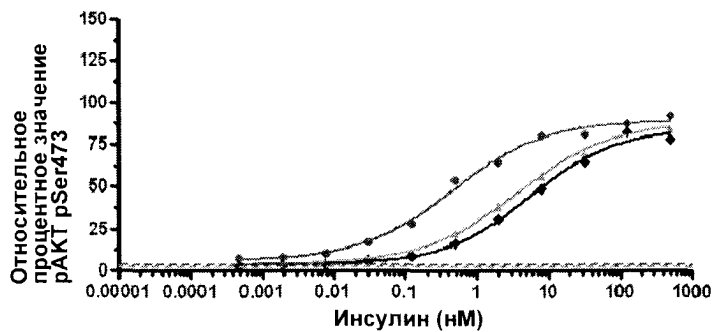
+ 15 мкг/мл 83-7 + только клетки

+ 10 мкг/мл антитела к гемоцианину
фиссуреллы + только клетки

	+ 2 мкг/мл Ab001	+ 15 мкг/мл 83-7	+ 2 мкг/мл антитела к гемоцианину фиссуреллы
EC50	0.04093	0.6235	0.3129
EC50 (95% интервал достоверности)	0.03330 до 0.05030	0.4215 до 0.9225	0.2483 до 0.3942

В.

Титрация инсулином +/- антителом
(CHOK1-INSR-8 мыши, n=1)

Инсулин+антитело

+ 2 мкг/мл Ab001

+ 15 мкг/мл 83-7

+ 10 мкг/мл антитела к гемоцианину
фиссуреллы + инсулинТолько антитело

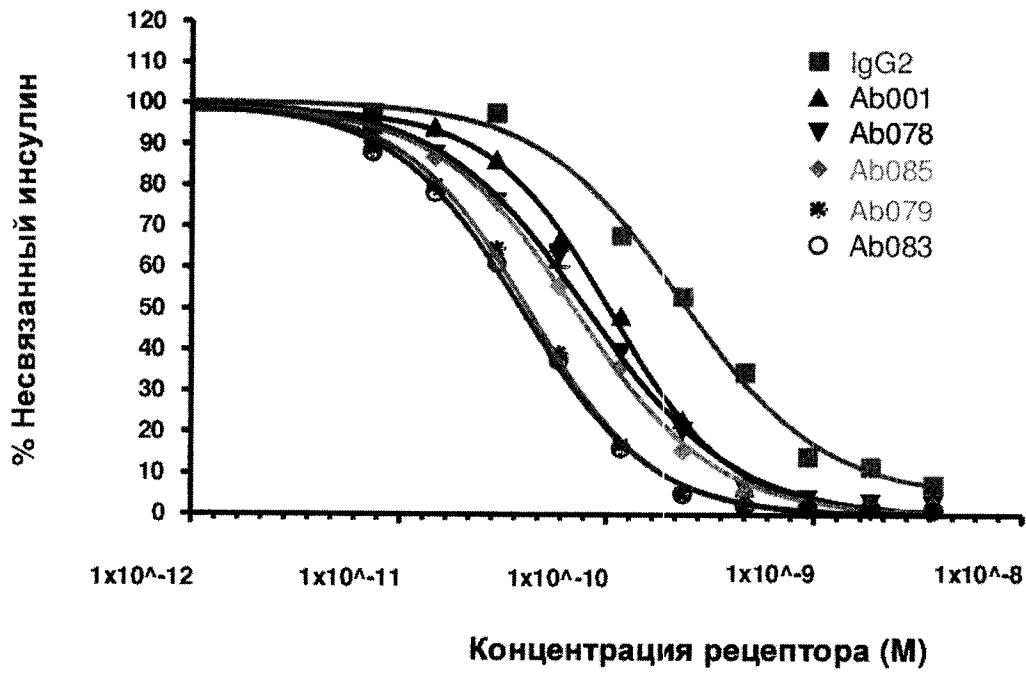
+ 2 мкг/мл Ab001 + только клетки

+ 15 мкг/мл 83-7 + только клетки

	+ 2 мкг/мл Ab001	+ 15 мкг/мл 83-7	+ 10 мкг/мл антитела к гемоцианину фиссуреллы
EC50	0.4418	3.622	5.293
EC50 (95% интервал достоверности)	0.2741 до 0.7121	2.681 до 4.893	3.294 до 8.505

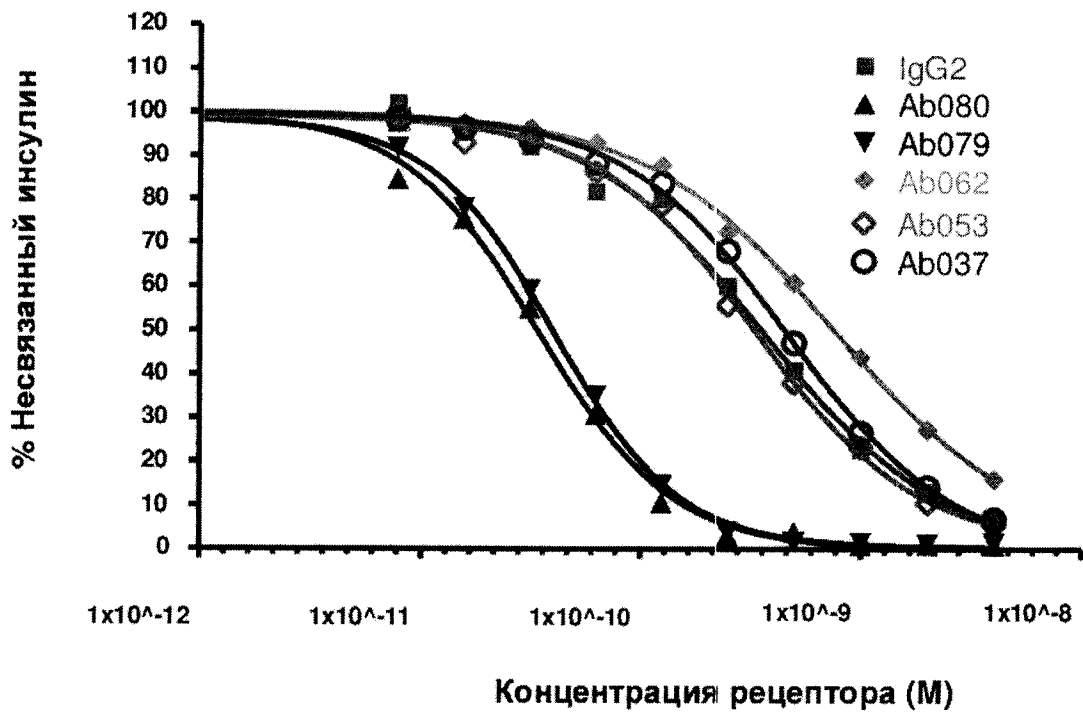
Фиг. 45

Снижение инсулина в клетках hINSR8 CHO

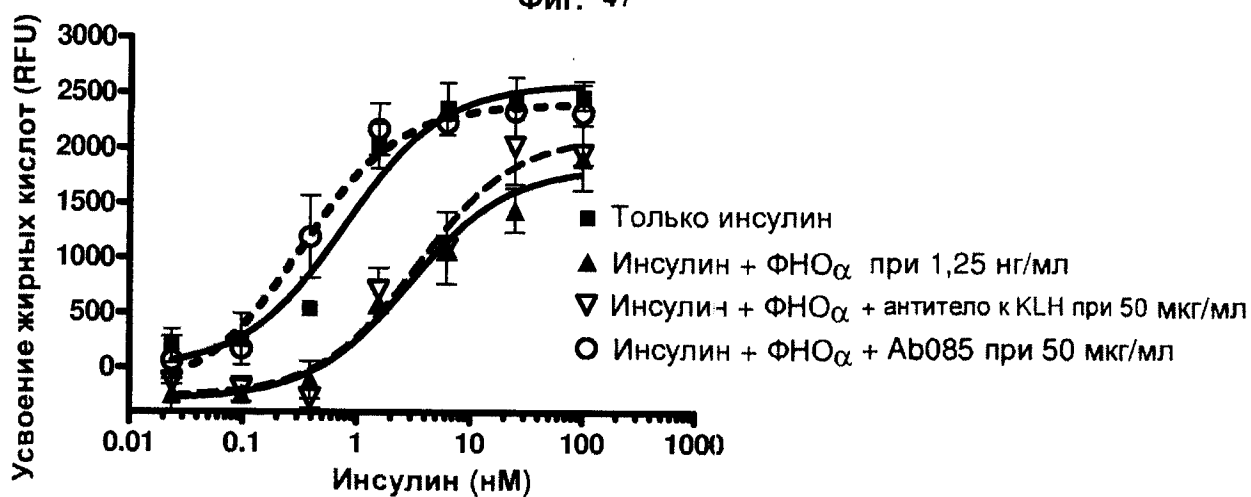


Фиг. 46

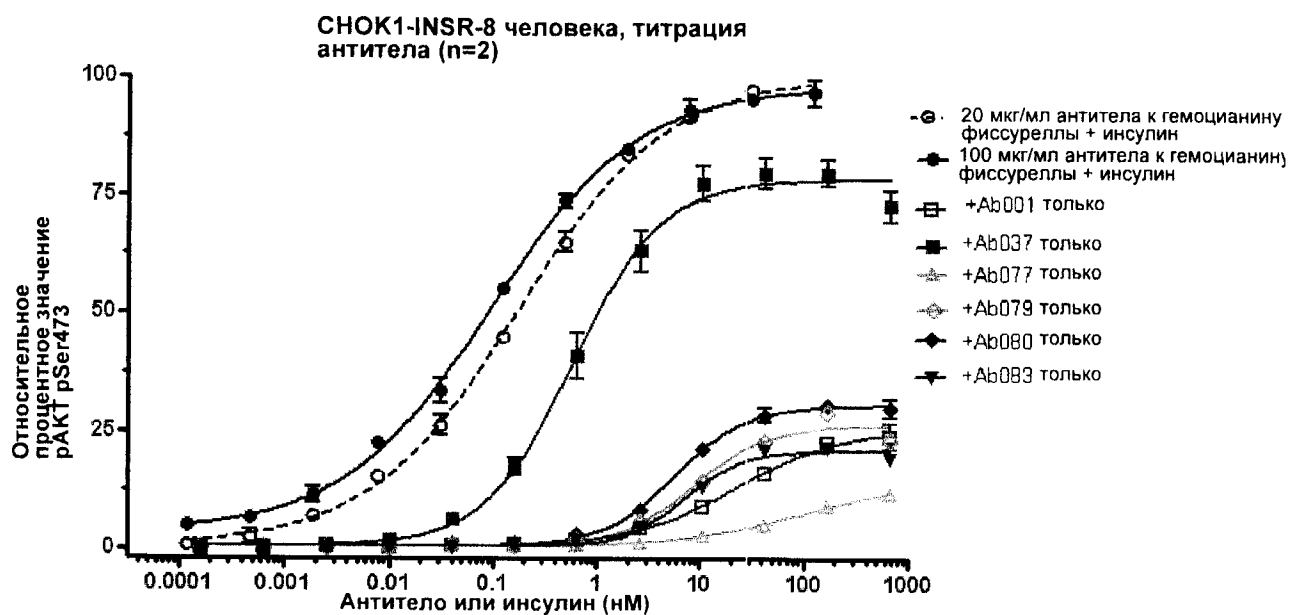
Снижение инсулина в растворе с клетками hINSR8 CHO



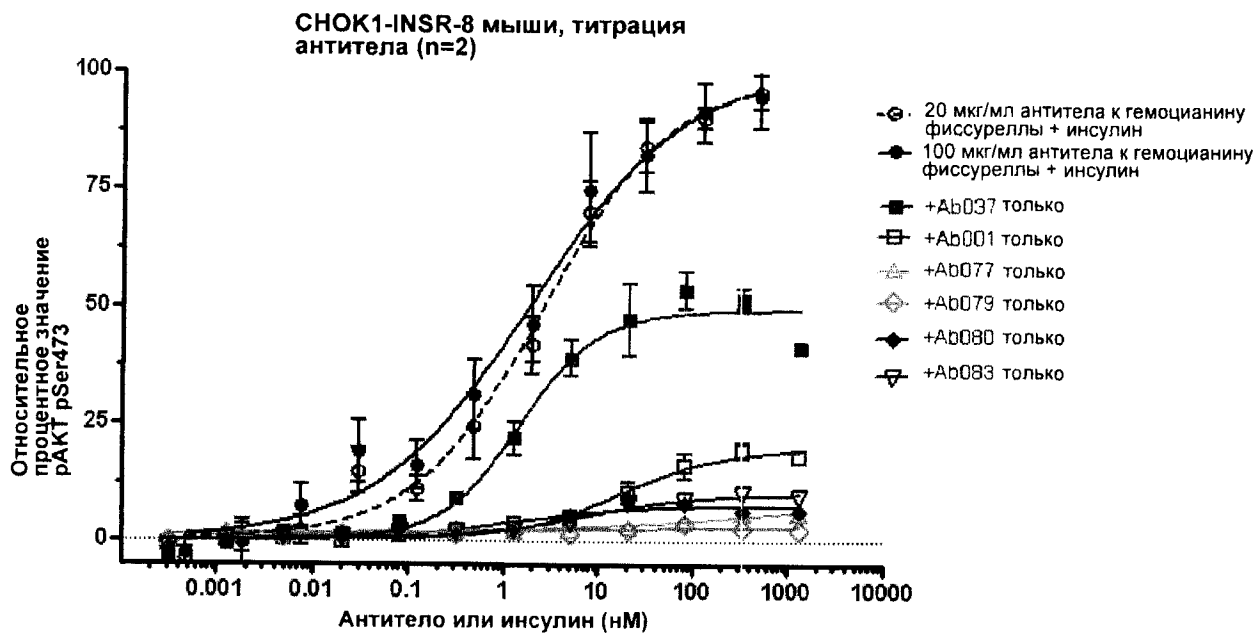
Фиг. 47



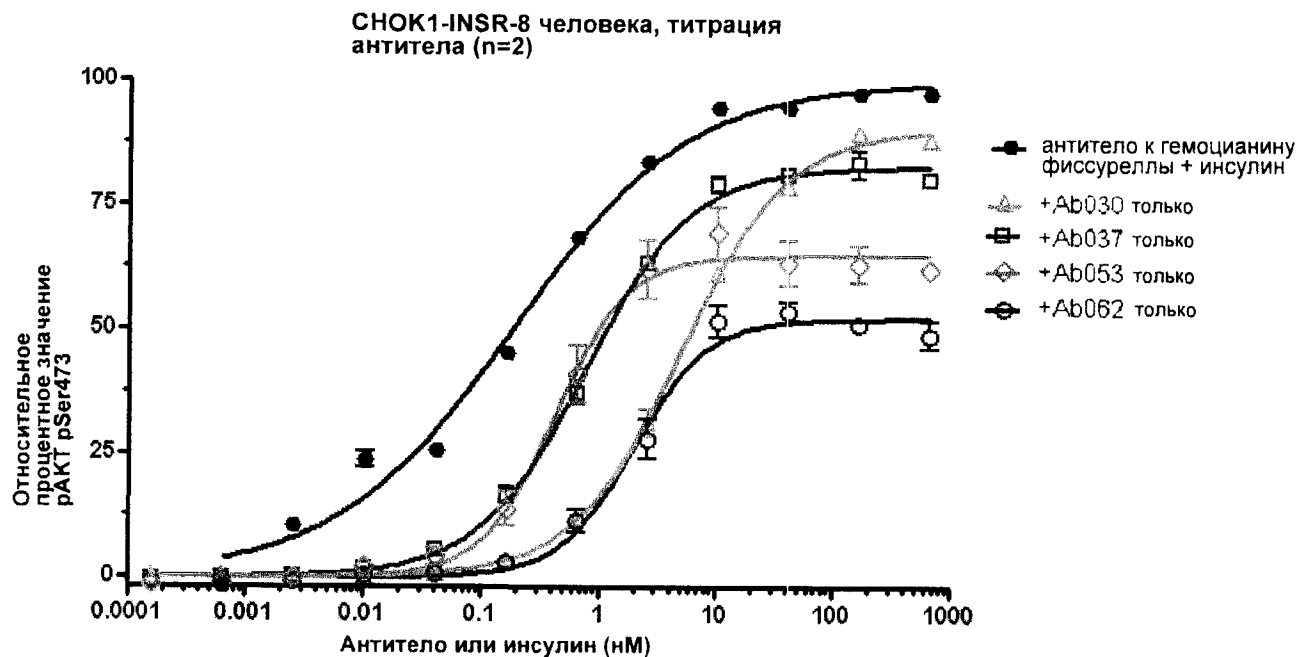
Фиг. 48



Фиг. 49

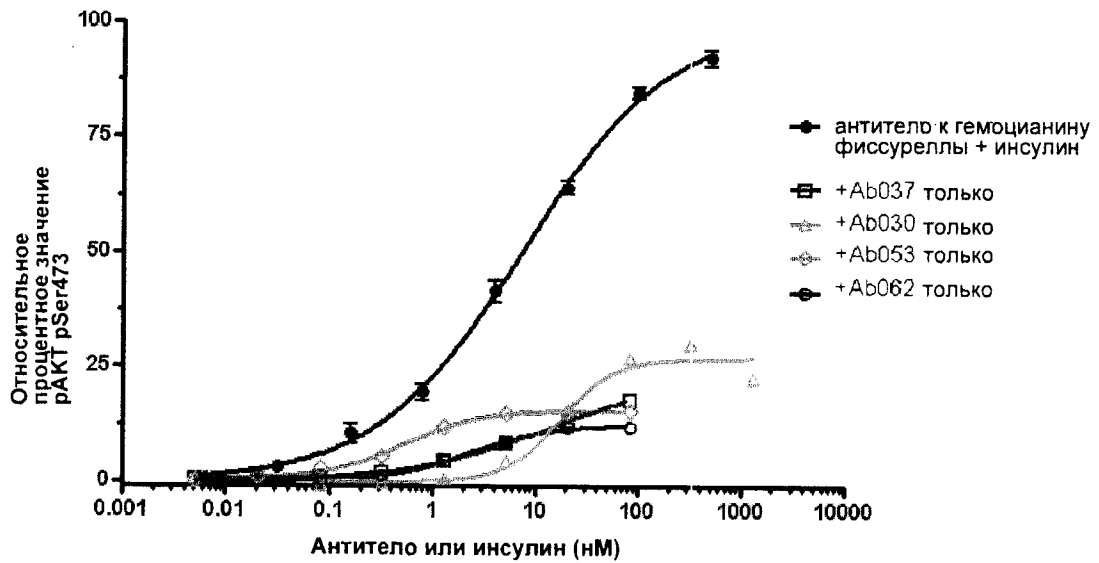


Фиг. 50



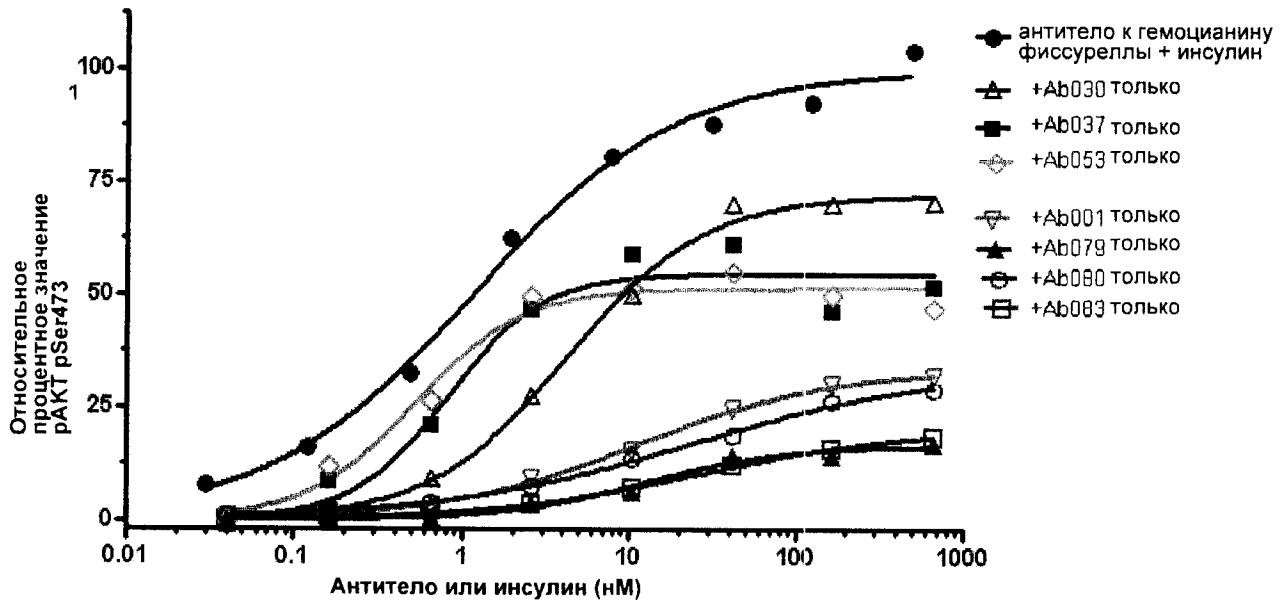
Фиг. 51

CHOK1-INSR-8 мыши, титрация антитела (n=2)



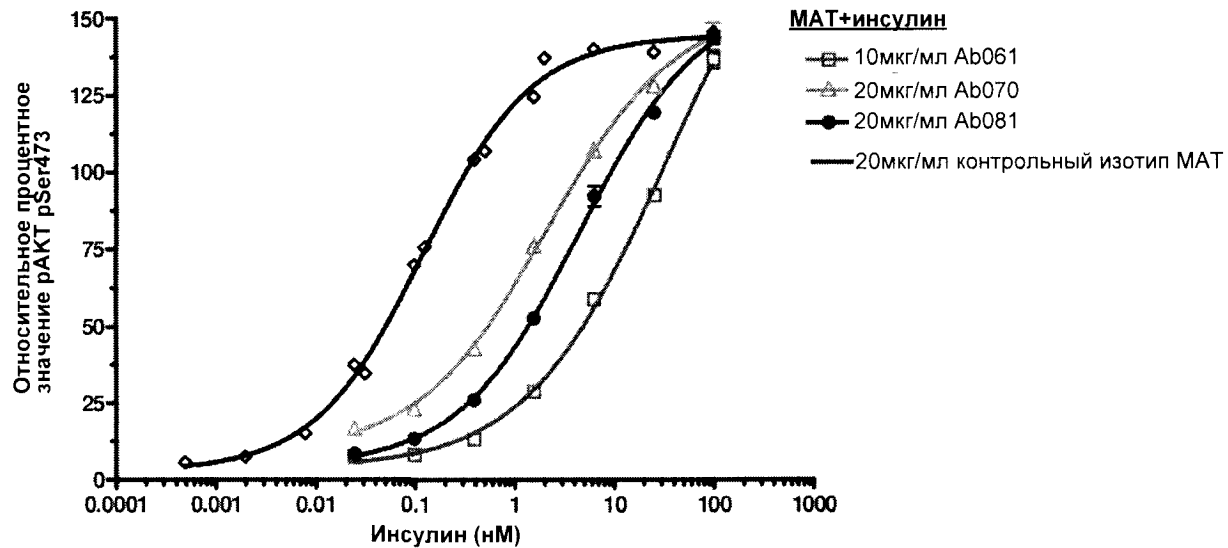
Фиг. 52

CHOK1-INSR-4 яванского макаки, титрация антитела (n=1)



Фиг. 53

СНОК-1 INSR-8 человека, титрация инсулином при фиксированной концентрации антитела (n=2)



Последовательности легкой цепи
Фиг. 54

Таблица 1

Клон	МКПК человека		Рецептор инсулина СНО человека		МКПК яванского макаки		Рецептор инсулина СНО яванского макаки		МКПК кролика		Рецептор инсулина СНО кролика	
	(-) инсулин	(+) инсулин	(-) инсулин	(+) инсулин	(-) инсулин	(+) инсулин	(-) инсулин	(+) инсулин	(-) инсулин	(+) инсулин	(-) инсулин	(+) инсулин
Ab001	+	++	+	++	+	++	+	++	+	++	++	+
Ab010	+	++			-	-						
Ab018					+	++						
Ab030	+	++			+	+						
Ab037	+	+	+	++	+	++	+	++	+	+	++	+
Ab040	+	+			+	++						
Ab050			++	+			++	+			+	+
Ab052			+	+			+	+			++	+
Ab053			++	+	+	+	++	+	+	+	++	+
Ab054			++	+			++	+			++	+
Ab058			+	+			+	+			++	+
Ab062			+	+			+	+	+	+	++	+
Ab077					+	++			-	-		
Ab078			-	++	+	++	-	++	-	++	-	++
Ab079					+	++			+	++		
Ab080			+	++	+	+	+	++	+	+	+	++
Ab083					+	++			+	++		
Ab085			-	++	+	++	-	++	+	++	-	++

Последовательности легкой цепи

Название	Ab #	L-FR1	L-CDR1	L-FR2	L-CDR2	L-FR3	L-CDR3	L-FR4	SEQ ID NO:
XPA-15-093_VL_	Ab023	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	ISNIGSNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LSPHV	VFGGGTKLTVLG	21
XPA-15-096_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	FSNIGSNY-	VYWYQQLPGTARKLLIY	ADT	FRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LNGV-	VFGGGTKLTVLG	22
XPA-15-094_VL_	Ab043	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	ISNIGSNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPGRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LSPHV	VFGGGTKLTVLG	23
XPA-15-106_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	SSNIGSNT-	VTWYQQLPGTAPKLLIY	SNN	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	ATWDDS-LSGW-	VFGGGTKLTVLG	24
XPA-15-105_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGG	PSNIGSNI-	VNWXQQLPGTAPKLLIY	SNN	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	ETWDSN--TQ--	VFGGGTKLTVLG	25
XPA-15-100_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	ASNLGMHF-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	DND	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	QSYDSS-LSGPV	LFGGGTKLTVLG	26
XPA-15-124_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGG	SSNIGAGYD	VHWYQQLPGTAPKLLIY	GNN	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LSGP-	VFGGGTKLTVLG	27
XPA-15-121_VL_	Ab047	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	SSNIGSNT-	VNWXQQLPGTAPKLLIY	DNN	KRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	QSYDSS-LSGWE	VFGGGTKLTVLG	28
XPA-15-122_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	SSNIGRNP-	VNWXQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LNGQ-	VFGGGTKLTVLG	29
XPA-15-127_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGN	SSNIGNNY-	VAWYQQLPGTAPKLLIY	SDH	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LSGHV	IFGGGTKLTVLG	30
XPA-15-125_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	NSNIGSRT-	VNWXQQLPGTAPKLLIY	ENN	KRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	SSYAGS--NNLG	VFGGGTKLTVLG	31
XPA-15-133_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	FSNIGGNT-	VNWXQQLPGTAPKLLIY	SYD	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	ASWDVS-LSGV-	VFGGGTKLTVLG	32
XPA-15-135_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	SSNIGNNA-	VNWXQQLPGTAPKLLIY	TDS	RRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	VSRDDS-LNGW-	VFGGGTKLTVLG	33
XPA-15-139_VL_	Ab018	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	SSNIGSNT-	VNWXQQLPGTAPKLLIY	DNN	KRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	ATWDDS-LNGP-	IFGGGTKLTVLG	34
XPA-15-138_VL_	Ab001	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	TSNIGSNT-	VNWXQQLPGTAPKLLIY	RNN	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LNGFV	VFGGGTKLTVLG	35
XPA-15-143_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	SSNIGSNT-	VNWXQQLPGTAPKLLIY	GNT	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LSGV-	VFGGGTKLTVLG	36
XPA-15-141_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	SSNIGNNY-	VFWYQQLPGTAPKLLIY	RNY	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	ATWDDS-LTGW-	VFGGGTKLTVLG	37
XPA-15-145_VL_	Ab012	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	RSNIGANT-	VNWXQQLPGTAPKLLIY	GVN	HRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LSGW-	VFGGGTKLTVLG	38
XPA-15-140_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	SSNIGSNT-	VNWXQQLPGTAPKLLIY	GAT	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	SSWDDS-LSGP-	VFGGGTKLTVLG	39

Таблица 1

Подделовательности легкой цепи

Название	Ab #	L-FR1	L-CDR1	L-FR2	L-CDR2	L-FR3	L-CDR3	L-FR4	SEQ ID NO:
XPA-15-159_VL_	Ab015	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	TSNIGNNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	SAWDDT-LNGP-	VFGGGTKLTVLG	40
XPA-15-167_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	SSNIGNNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	GDI	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDR-LNGP-	VFGGGTKLTVLG	41
XPA-15-169_VL_	Ab034	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGG	SSNIGSNT-	VYWYQQLPGTAPKLLIY	DNN	KRPAGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LNGP-	VFGGGTKLTVLG	42
XPA-15-013_VL_	Ab006	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	ISNIGSNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LSPHV	VFGGGTKLTVLG	43
XPA-15-020_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	SSNIGNNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	SNN	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LNGL-	VFGGGTKLTVLG	44
XPA-15-017_VL_	Ab017	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCTGS	SSNIGAGYD	VHWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LSGW-	VFGGGTKLTVLG	45
XPA-15-009_VL_	Ab022	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCTGS	SSNIGAGYD	VHWYQQLPGTAPKLLIY	RND	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDHS-LSAHV	VFGGGTKLTVLG	46
XPA-15-033_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGT	SSNFGRR-	VNWXQQLPGTAPKLLIY	SNN	LRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LNGW-	VFGGGTKLTVLG	47
XPA-15-037_VL_	Ab031	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGR	SSNIGYNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LSGP-	VFGGGTKLTVLG	48
XPA-15-042_VL_	Ab027	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGR	SSNIENNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LNGV-	VFGGGTKLTVLG	49
XPA-15-036_VL_	Ab030	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCTGS	SSNIGAGYD	VHWYQQLPGTAPKLLIY	DNN	KRPAGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	ASWDDS-HLHV--	VFGGGTKLTVLG	50
XPA-15-047_VL_	Ab036	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	SSNIGGNS-	VHWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LSPHV	VFGGGTKLTVLG	51
XPA-15-007_VL_	Ab029	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGN	SSNIGNSY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	SND	IRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LSGP-	VFGGGTKLTVLG	52
XPA-15-074_VL_	Ab039	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	SSNIGSNT-	VNWXQQLPGTAPKLLIY	RNN	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LSGP-	VFGGGTKLTVLG	53
XPA-15-085_VL_	Ab011	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	ISNIGSNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LSPHV	VFGGGTKLTVLG	54
XPA-15-075_VL_	Ab009	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	ISNIGSNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LSPHV	VFGGGTKLTVLG	55
XPA-15-082_VL_	Ab041	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	SSNIGSNT-	VTWYQQLPGTAPKLLIY	SNN	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	ATWDDS-LSGW-	VFGGGTKLTVLG	56
XPA-15-066_VL_	Ab004	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGG	NSNIGSNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	RNN	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LSGR-	VFGGGTKLTVLG	57
XPA-15-080_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCTGS	SSNIGAGYV	VHWYQQLPGTAPKLLIY	TND	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	QSYDRS-LSGS-	VFGGGTKLTVLG	58
XPA-15-099_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	ISNIGSNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LSPHV	VFGGGTKLTVLG	59

Таблица 1

Последовательности легкой цепи

Название	Ab #	L-FR1	L-CDR1	L-FR2	L-CDR2	L-FR3	L-CDR3	L-FR4	SEQ ID NO:
XPA-15-102_VL_	Ab044	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	TSNIGNNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	SAWDDT-LNGP-	VFGGGTKLTVLG	60
XPA-15-115_VL_	Ab046	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	ISNIGSNY-	VSWYQXLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LSPHV	VFGGGTKLTVLG	61
XPA-15-111_VL_	Ab045	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	SSNIGSNT-	VNWHYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRSSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDR-LNGP-	VFGGGTKLTVLG	62
XPA-15-142_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGR	NSNIGSNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	RNN	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEVADYYC	SSYAGS--NNFV	VFGGGTKLTVLG	63
XPA-15-146_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGT	DSNFGSNS-	VNWHYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LNGW-	VFGGGTKLTVLG	64
XPA-15-144_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCTGS	SSNIGAGYD	VHWYQQLPGTAPKPLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	TSYTN--NQFV	IFGGGTKLTVLG	65
XPA-15-154_VL_	Ab033	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGI	SSNIGNNF-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-PRGP-	VFGGGTKLTVLG	66
XPA-15-158_VL_	Ab014	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGC	SSNIGNNA-	VNWHYQQLPGTAPKLLIY	RSD	QRLAGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	QSYDSS-LIGHW	VFGGGTKLTVLG	67
XPA-15-155_VL_	Ab048	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGI	SSNIGNNF-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-PRGP-	VFGGGTKLTVLG	68
XPA-15-165_VL_	Ab049	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGR	SSNIGYNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LSGP-	VFGGGTKLTVLG	69
XPA-15-023_VL_	Ab025	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	TSNIGNNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	SAWDDT-LNGP-	VFGGGTKLTVLG	70
XPA-15-022_VL_	Ab024	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGT	SSNLGSHT-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	DNN	ERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LSAW-	VFGGGTKLTVLG	71
XPA-15-019_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	SSNIGNNA-	VNWHYQQLPGTAPKLLIY	SNN	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	GTWDDS-LSVW-	VFGGGTKLTVLG	72
XPA-15-021_VL_	Ab023	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	SSNIGSNP-	VNWHYQQLPGTAPKLLIY	DNS	KRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	GTWDDS-LSVW-	VFGGGTKLTVLG	73
XPA-15-006_VL_	Ab021	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCTGT	SSNIGAGFD	VHWYQQLPGTAPKLLIY	SNN	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LNGL-	VFGGGTKLTVLG	74
XPA-15-026_VL_	Ab026	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	SSNIGNNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LNGP-	VFGGGTKLTVLG	75
XPA-15-043_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCTGS	SSNIGAGYD	VHWYQQLPGTAPKLLIY	KNN	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LGG--	VFGGGTKLTVLG	76
XPA-15-048_VL_	Ab037	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	SSNIGNSA-	VNWHYQQLPGTAPKLLIY	DNN	KRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	QVWDSG--TA--	VFGGGTKLTVLG	77
XPA-15-062_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	SSNIGNNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LNGP-	VFGGGTKLTVLG	78
XPA-15-059_VL_	Ab028	QSVLT---QPP-SASGTPGQRVTIISCSGS	SSNIGNNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	SNN	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LNGL-	VFGGGTKLTVLG	79

Таблица 1

Последовательности легкой цепи

Название	Ab #	L-FR1	L-CDR1	L-FR2	L-CDR2	L-FR3	L-CDR3	L-FR4	SEQ ID NO:	
XPA-15-064_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQQRVTISCSGS	SSNIGRRT-	VNWFYQQLPGTAPKLLIY	DNN	KRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	ATWDDS-LNGW-	VFGGGTKLTVLG	80	
XPA-15-068_VL_	Ab013	QSVLT---QPP-SASGTPGQQRVTISCSGS	TSNIGNNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	SAWDDT-LNGP-	VFGGGTKLTVLG	81	
XPA-15-081_VL_	Ab007	QSVLT---QPP-SASGTPGQQRVTISCSGS	TSNIGNNY-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	SAWDDT-LNGP-	VFGGGTKLTVLG	82	
XPA-15-065_VL_	Ab038	QSVLT---QPP-SASGTPGQQRVTISCSGS	SSNIGSNT-	VTWYQQLPGTAPKLLIY	SNN	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	ATWDDS-LSGW-	VFGGGTKLTVLG	83	
XPA-15-077_VL_	Ab040	QSVLT---QPP-SASGTPGQQRVTISCSGS	SSNIGSNS-	VNWFYQQLPGTAPKLLIY	DNN	KRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS-LSGP-	VFGGGTKLTVLG	84	
XPA-15-086_VL_	Ab042	QSVLT---QPP-SASGTPGQQRVTISCSGS	SSNIGSNT-	VTWYQQLPGTAPKPLIY	SNN	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	ATWDDS-LSGW-	VFGGGTKLTVLG	85	
XPA-15-088_VL_		QSVLT---QPP-SASGTPGQQRVTISCSGS	ASNLMHF-	VSWYQQLPGTAPKLLIY	DND	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	QSYDSS-LSGPV	LFGGGKTLTVLG	86	
XPA.015.175_VL	Ab019	DLVLTQSPASLAVSLGQRATISCRAS	KSVSTSGYSY	IHWYQQKPGQPPKLLIY	LAS	NLESGVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYC	-	QHNREP	RTFGGGTNLEIKR	1
XPA.015.176_VL	Ab088	DLVLTQSPASLAVSLGQRATISCRAS	KSVTTSGYSY	IHWYQQKPGQPPKLLIY	LAS	NLESGAPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAGNYYC	-	QHNREP	RTFGGGTKLEIKR	2
XPA.015.177_VL		DIVMTQSPASLAVSLGQRATISCRAS	KSVSTSGYSY	IHWYQQKPGQPPKLLIY	LAS	NLESGVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYC	-	QHNREP	RTFGGGTNLEIKR	3
XPA.015.178_VL	Ab089	DLVLTQSPASLAVSLGQRATISCRAS	KSVSTSGYSY	IHWYQQKPGQPPKLLIY	LAS	NLESGVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYC	-	QHNREL	RTFGGGTKLEIKR	4
XPA.015.179_VL		DLVLTQSPASVAVSLGQRATISCRAS	KSVSTSGYSY	MHWYQQKPGQPPKLLIY	LAS	NLESGVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDVATYYC	-	QHNRPD	RTFGGGTKLEIKR	5
XPA.015.181_VL	Ab010*	DVQIIQSPSYLAASPGETITINCRAS	KSIS----KY	LAWYQEKPGKTNKLLIY	SGS	TLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAMYYC	QQHNEY P	LTFGAGTKLELKR	6	
XPA.015.182_VL	Ab020	DVQITQSPSYLAASPGETITINCRAS	KSIS----KY	LAWYQEKPGKTNKLLIY	SGS	TLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAMYYC	QQHNEY P	LTFGAGTKLELKR	7	
XPA.015.183_VL		DLVLTQSPASLAVSLGQRATISCRAS	KSVSTSGYSY	IHWYQQKPGQPPKLLIY	LAS	NLESGVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYC	-	QHNREL	RTFGGGTKLEIKR	8
XPA.015.184_VL		DIVMTQSPITSLAVSLGQRATISCRAS	ESVSISGYSY	IHWYQQRPGQPPKLLIY	LAS	NLESGVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDVATYYC	-	QHNRPD	RTFGGGTKLEIKR	9
XPA.015.185_VL	Ab003	DIQMTQSPSYLAASPGETITINCRAS	KSIS----KY	LAWYQEKPGKTNKLLIY	SGS	TLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAMYYC	QQHNEY P	LTFGAGTKLELKR	10	
XPA.015.186_VL		DIQMTQSPSSLSASLGDTITITCHAS	QNIN----VW	LTWYQQKPGNIPKLLIS	KAS	NLHTGVPSRFSGSGSGTGFTLTISLQPEDATYYC	QQGQSY P	WTFGGGKLEIKR	11	
XPA.015.187_VL		DLVLTQSPASLAVSLGQRATISCRAS	KSVSTSGYSY	IHWYQQKPGQPPKLLIY	LAS	NLESGVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAGNYYC	-	QHNREP	RTFGGGTKLEIKR	12
XPA.015.188_VL	Ab008	DVQITQSPSYLTASPGETITINCRAS	KSIS----NY	LAWYQEKPGKTNKLLIY	SGS	TLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAMYYC	QQHNEY P	LTFGAGTKLELKR	13	

Таблица 1

Последовательности легкой цепи

Название	Ab #	L-FR1	L-CDR1	L-FR2	L-CDR2	L-FR3	L-CDR3	L-FR4	SEQ ID NO:
XPA.015 .189_VL		DIVMTQSPASLAVSLGQR ATISCRAS	KSVSISGYS Y	IHWYQQKPGQPPKLLIY	LAS	NLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEDAGNYIC	- QHNREP	RTFGGGTKLEIKR	14
XPA.015 .190_VL	Ab002	DIQMTQTTSSLSASLGDR VTISCRAS	QDIS---- NY	LNWYQQKPDGTVKLLIY	YTS	RLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDIATFYC	QQYSDL P	YTFGGGTKLEIKR	15
XPA.015 .191_VL		DVQITQSPSSLSASLGER VSLTCRAS	QDIG---- SS	LNWLQQEPDGTIKRLIS	ATS	TLDSGVPKRFSGSRGSDYSLTISSELEPDFVDYYC	LQYASY P	FTFGSGTKVEIKR	16
XPA.015 .192_VL	Ab005	DIQMTQSPSYLAASPGET ITINCRAS	KSIS---- KY	LAWYQEKPGKTNKLLIY	SGS	TLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSELEPDFAMYYC	QQHNEY P	LTFGAGTKLELKR	17
XPA.015 .173_VL	Ab087	DIQMTQSPSSLSASLGK VTITCKAS	QHIN---- KY	IAWYQHKPGKPRLLIH	YTS	TLQPGIPSRFSGSGSGRDYFSISNLEPEDIATYYC	LQYDNL -	YTFGGGTKLEIKR	18
XPA.015 .174_VL		DIVMTQSPSSLFASLGER VSLTCRAS	QDIG---- DR	LYWLQQEPDGAIKRLIF	ATS	SLDSGVPKRFSGSRGSEYSLTISSELEDFVDYYC	LQYASS P	WTFGGGTKLEIKR	19
XPA.015 .172_VL		DIVMTQSPSTLAVSLGQR ATISCRAS	KSVSTSGYS Y	IHWYQQKPGQPPKLLIY	LAS	NLESGVPARFSGSGSGTDFILNIHPVEEEDAATYYC	- QHNDRP	RTFGGGTKLELKR	20
XPA.15. 193	Ab050	NFMLTQPHSVSESPGKTV SISCTGS	SGSIGSNY	VQWYQQRPGSAPTTVIY	EDN	QRPSGVDRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYC	QSYYSN NV	VFGGGTKLTVL	87
XPA.15. 194	Ab051	SSELTQDPAVSVLALGQTV RITCQGN	SLRSFY	ATWYQQKPGQAPVLIY	GKN	IRPSGIPDRFSGSNSGDTASLTITGTQAEDEADYYC	NSRDNN RNHL	LFAGGTKVTVL	88
XPA.15. 195	Ab052	QAMLTQPASLSASPGASA SLTCTLR	SGINVVAYN	IYWYRQKSGSPPQSVLR	YKSD SDS	ERDSGVPSRFSGSKDVSANAGILLISGLQSEDEADYYC	LIWHNS AW	VFGGGTQLTVL	89
XPA.15. 196	Ab053	QSALTQPRSVSESPGKTV TIISCTGS	GGSIGSNY	VQWYQQRPGSAPTTVIF	EDN	RRPSGVDRFSGSIHSSNSASLTISGLKTEDEADYYC	QSYVGT IV	VFGGGTKVTVL	90
XPA.15. 197	Ab054	QSALTQPRSVSESPGKTV TIISCTGS	GGSIGSNY	VQWYQQRPGSAPTTVIF	EDN	RRPSGVDRFSGSIHSSNSASLTISGLKTEDEADYYC	QSYVGT IV	VFGGGTKVTVL	91
XPA.15. 198	Ab055	SYELTQLPSVSVSPGQTA RITCSGD	ALPNKY	AYWYQQKSGQAPVLIY	EDT	RRPSEIPERFSASSSGTMTALTIISGAQVEDEAEYYC	YSTDSS GNER	VFGGGTKLTVL	92
XPA.15. 199	Ab056	QSALTQPASVSESPGQSI TIISCTGT	GSDIGTYNL	VSWYQHHPGKAPKLMIIY	EVT	KRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC	SSYTSS STLY	VFGTGTKLTVL	93
XPA.15. 200	Ab057	QTVVTQEPFSVSPGGTV TLTCGLT	SGSVSTSY	PSWYQQTPGQAPRMLVH	STS	TRYSGVDRFSGSILGNKAALTIITGAQADDESYYC	ALYMGG GIY	VFGGGTQLTVL	94
XPA.15. 201		QAVLTQPSSSSASPGESA RLTCTLR	SDINVRYHN	IYWYQEKPGSPRYLLY	YYS SSK	GQSGVPSRFSGSKDVSTNTGILVISGLQSEDEAEYYC	MTWSSN GSG	VFGGGTQLTVL	95
XPA.15. 202	Ab058	QSVLTQPPSVSGAPGQRV TIISCTGS	RSNIGADHD	VHWYQQIPGRAPKLLIY	GNS	NRPSGVDRFSGSRSGTSASLAITGLQAEDEADYYC	QSYDNS LSGS	VFGGGTKLTVL	96
XPA.15. 203		QTVVTQEPFSVSPGGTV TLTCGLN	SASVSTSY	PSWYQQTPGQAPRMLIY	STN	TRSSGVDRFSGSILGNKAALTIITGAQADDESYYC	ALYMGS GIW	VFGGGTKLTVL	97
XPA.15. 204	Ab059	QAVLTQPASLSASPGASA SLTCTLR	SDISVGVYR	ISWYQQKPGSPPQYLLS	YNSD SNN	HQSGVPSRFSGSKDASANAGILLISGLQSEDEADYYC	MIWHIN AW	VFGGGTKVTVL	98
XPA.15. 205		QSVLTQPPSVSGAPGQRV TIISCTGS	RSDIGYYA	VHWYRQLPGTAPKLVIIY	AND	NRPSGVDRFSGSKSGTSAFLAISGLQADDEADYYC	QSYDTV TGKG	VFGGGTKVTVL	99

Таблица 1

Последовательности легкой цепи

Название	Ab #	L-FR1	L-CDR1	L-FR2	L-CDR2	L-FR3	L-CDR3	L-FR4	SEQ ID NO:
XPA.15.206		QSVLTQPPSVSGAPGQRV TISCTGS	SSNIGAGYY	AHWYQQLPGTAPRLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC	QSYDSS LSGPNY	VFGGTGKVTIVL	100
XPA.15.207	Ab060	QAVLTQPASLSASPGESA RLTCTLP	SDINVRYYN	IYWYQQKPGSPRYLLY	YYSD SNK	DQGSQVPSRFSGSKDVSTNTGILVISGLQSEDEAEYYC	MTWSSN GSG	VFGGGTQLTVL	101
XPA.15.208		QAVLTQPASLSASPGESA RLTCTLP	SDINVRYHN	IYWYQEKPGSPRYLLY	YYSD SSK	GQGSQVPSRFSGSKDVSTNTGILVISGLQSEDEAEYYC	MTWSSN GSG	VFGGGTQLTVL	102
XPA.15.209	Ab061	QTVVTQEPSFSVSPGGTV TLTCGLS	SGSVSTGYS	PGWYQQTPGQAPRTLVIY	NTN	TRSSGVPDRFSGSILGNKAALITGAQADESDYYC	ALYMGS GTY	VFGGGTQLTVL	103
XPA.15.211	Ab062	QSVLTQPPSVSGAPGQRV TISCTGS	SSNIGAGYD	VHWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC	QSYDSS LSGSG	VFGGGTQLTVL	104
XPA.15.212	Ab063	SSELTQPPSVSVAPGKTA TITCGGD	NIASKS	VHWYQQKPGQAPVLVLY	DDS	VRPSDIPERFSGSNSANTATLTLRVEAGDEGEYYC	QVWDVR SDHP	FFGPGTKVTIVL	105
XPA.15.213	Ab064	QAVVTQEPSLTVSPGGTV TLTCASS	TGAVISGYI	PNWFQQKPGQAPRALIY	STS	NKHSWTPARFSGSLLGGKAALTLVSGVQPEDEAEYYC	LLYYGG AQPW	VFGGGTQLTVL	106
XPA.15.214	Ab065	QAGLTQPPSVSKGLRQTA TLTCGTD	NNIVGDQG	AAWLQQHQGHPPKLLSF	RNN	SRPSGISERFSASRSRNTASLTITRLQPEDAADYYC	SAWDSF LSAW	VFGGGTQLTVL	107
XPA.15.215	Ab066	SSELTQDPAVSVAVGQSV RITCQGD	SLKNFY	ATWYQQRPGQAPLLVIF	GKN	NRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTVTGAQADEADYYC	NSPDSS NKLK	VFGGGTQLTVL	108
XPA.15.216	Ab067	EIVLTQSPGTLTSLSPGER ATLSCRAS	QSVSSSY	LAWYQQKPGQAPRLLIY	GAS	SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC	QYQSS L	GTFGQGTKEIK	109
XPA.15.217	Ab068	DVVMQTPLSLVTPGQP ASISCKAS	QSLLYTNGD TY	VSWYVQKPGQAPQLLFS	DVS	SRFFGVDRFSGSASGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	VQAMYL P	LVFGQGTKEIK	110
XPA.15.218		SSELTQDPAVSVVALGQTV RITCQGD	SLRSYY	ASWYQQKPGQAPVLVIY	GKN	NRPSGIPDRFSGSSSGNTASLITGAQAEDEADYYC	NSRDSS GNHL	MFGGGTQLTVL	111
XPA.15.219	Ab086	QSALTQPASVSGSLGQSI TISCTGT	SSDIGLYKF	VSWYQQHPGKAPKLMIIY	DVS	YRPSGVSNRFSGSSSGNTASLITISGLQAEDEADYYC	NSYTSS STLV	VFGGGTQLTVL	112
XPA.15.220		SSELTQDPAVSVVALGQTV RITCQGD	SLRNYI	ASWYQQKPGQAPLLVMIY	DRN	SRPSGIPDRFSGSRSNGNTASLITGAQAEDEADYYC	NSRDSS GNHA	VFGGGTQLTVL	113
XPA.15.221		SYELMQPPSVSVAPGQTA TITCGGN	NIGTKS	VHWYQQKTGQAPVLVVIY	DDS	DRPSGIPERFSGSNSGNTATLITISRLEAGDEADYYC	QVWDRS SEHH	VFGGGTQLTVL	114
XPA.15.222	Ab069	SSELTQDPAVSVVALGQTV RITCQGD	SLRSYY	ASWYQQKPGQAPVLVIY	GKN	NRPSGIPDRFSGSRSNGNTASLITGAQAEDEADYYC	NSRDSS GNHV	VFGGGTQLTVL	115
XPA.15.223		SSELTQDPAVSVVALGQTV RITCQGD	SLRSYS	VAWYQQKPGQAPLLVIY	GNT	NRPSGIPDRFSGSSSGNTASLITGAQAEDEADYYC	NSRASS GFSW	VFGGGTQLTVL	116
XPA.15.224		SSELTQDPAVSVVALGQTV RITCQGD	SLRSYY	ASWYQQKPGQAPVLVIY	GKN	NRPSGIPDRFSGSSSGNTASLITGAQAEDEADYYC	NSRDSS GNHA	VFGGGTQLTVLG	117
XPA.15.225		SYELMQPPSVSVAPGQTA TITCGGN	NIGTKS	VHWYQQKTGQAPVLVVIY	DDS	DRPSGIPERFSGSNSGNTATLITISRLEAGDEADYYC	QVWDRS SEHH	VFGGGTQLTVL	118
XPA.15.226	Ab070	SSELTQDPAVSVVALGQTV RITCQGD	SLRSYY	TSWYQQKPGQAPVLVIF	GKN	NRPSGIPDRFSGSSSGNTASLITGAQAEDEADYYC	NSRDSS GNYA	VFGGGTQLTVL	119

Таблица 1

Последовательности легкой цепи

Название	Ab #	L-FR1	L-CDR1	L-FR2	L-CDR2	L-FR3	L-CDR3	L-FR4	SEQ ID NO:
XPA.15.227	Ab071	SSELTQDPAVSVALGQTV RITCQGD	SLRSYY	ASWYQQKPGQAPVLFY	GKN	NRPSGIPGRFSGSKSGNTASLTIITGAQAEDEADYYC	NSRDSS GNHW	VFGGGTKLTVL	120
XPA.15.228	Ab072	SYVLTQPPSASGTPGQRV TISCSSGS	NSNIGSNF	VTWYQQLPGAAPKLLIY	TNS	QRPSGVPDFRFSGSRSGTSASLAIISGLQSEDEADYFC	AAWDDS LNGP	VFGGGTQLTVL	121
XPA.15.229	Ab073	QSVLTQPPSVSAAAGQKV TISCSSGS	SSNIGNNY	VTWYQHVPGTAPKLLIF	DND	KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAIITGLQTGDEADYYC	GTWDSS LNP	LFGGSTQLTVL	122
XPA.15.230	Ab074	SSELTQDPAVSVALGQTV RITCQGD	SLRSYY	ASWYQQKPGQAPVLVIY	GKN	NRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTIITGAQAEDEADYYC	SSRDSS GDQW	VFGGGTKLTVL	123
XPA.15.231		SSELTQNPVAVSVALGQTV RITCQGD	SLRNYIY	ASWYQQKPGQAPLLVMIY	DRN	SRPSGIPDRFSGSRSGNTASLTIITGAQAEDEADYYC	NSRDSS GNHA	VFGGGTQLTVL	124
XPA.15.232	Ab075	QSVLTQPPSVSAAAGQKV TISCSSGS	SSNIGNNY	VTWYQHVPGTAPKLLIF	DND	KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAIITGLQTGDEADYYC	GTWDSS LNP	LFGGGTQLTVL	125
XPA.15.233		QSVLTQPPSVSAAAGQKV TISCSSGS	SSNIGNNY	VTWYQHVPGTAPKLLIF	DND	KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAIITGLQTGDEADYYC	GTWDSS LNP	LFGGGTQLTVL	126
XPA.15.234		QSVLTQPPSVSAAAGQKV TISCSSGS	SSNIGNNY	VTWYQHVPGTAPKLLIF	DND	KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAIITGLQTGDEADYYC	GTWDSS LNP	LFGGGTQLTVL	127
XPA.15.235		DVVMTQSPSLPVTLGQP ASISCRSS	QSLVYSDGN TY	LNWFQQRPGQSPRRLIY	KVS	NRDSGVPDFRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQGTH	WSFQGGTRLEIK	128
XPA.15.236		EIVLTQSPDFQSVTPKEK VTITCRAS	QSIGSS	LHWYQQKPDQSPKLLIK	YAS	QSIGVPSRFSGSGSGTDFLTLTNSLEAEDAATYYC	HQSSSL P	WTFQGGTKVEIK	129
XPA.15.237		DIQLTQSPSSLSASVGDR VTITCRAS	QGISNS	LAWYQQKPGKAPKLLLY	AAS	RLESGVPSRFSGSGSGTDFLTLTISLQPEDFATYYC	QQYYST L	LTFGGGTKVDIK	130
XPA.15.238		EIVLTQSPGTLTSLSPGER ATLSCRAS	QSVSSSY	LAWYQRKPGRAPRLLIY	GAS	SRATGIPNRFSGSGSGTDFLTLISRLEPEDFAVYYC	QQYGSS P	PTFGOGTKLEIK	131
XPA.15.239		DIVMTQSPSLPVTIPGEP ASISCRSS	QSLHNSNGY NY	LDWYLQKPGQSPQLLIY	LGS	NRASGVPDFRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQT P	HTFGOGTKLEIK	132
XPA.15.241	Ab076	EIVMTQSPATLSVSPGER ATLSCRAS	QSISTN	LAWYQQKPGQTPRLLIY	GAS	TRATGIPARFSGSGSGTEFLTLTISLQSEDFAVYYC	QQYNSE	ISFGQGGTRLEIK	133
XPA.15.242		DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRAS	QGISNS	LAWYQQKPGKAPKLLLY	ATS	RLETGVPSRFSGSGSGTDFLTLTISLQPEDFASYC	QQFYNS	PSFGQGGTKVEIK	134
XPA.15.243	Ab077	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRAS	QGISSW	LAWYQQKPGKAPKLLIY	AAS	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTLTISLQPEDFATYYC	QQANSF P	ITFGQGGTRLEIK	135
XPA.15.244	Ab078	DIQLTQSPSSLSASVGDR VTITCRAS	QGISSA	LAWYQQKPGKAPKVLIIY	DAS	SLERGVPSRFSGSGTDFLTLTISLQPEDFASYC	HQFNYS P	DTFGQGGTRLEIK	136
XPA.15.245	Ab079	AIRMTQSPSTLSASVGDR VTITCRAS	QSISTW	LAWYQQKPGKAPKLLIY	TTS	TLESGVPSRFSGSRSGTEFLTLTISLQPDDEFATYYC	QQYNSY P	LTFGGGTKVEIK	137
XPA.15.246	Ab080	EIVLTQSPGTLTSLSPGER ATLSCRAS	QSLSSSF	LAWYQQKPGQAPRLLIY	GAG	SRATGVPDFRFSGSGYGTDFSLTISRLELEDFAVYYC	QQYDRS Q	ITFGQGGTRLEIK	138
XPA.15.247	Ab081	DVVMTQSPSLSVTLGQP ASISCRSS	LSLVYGDEN TY	LNWFQQRPGQSPRRLIY	KVS	DRDSGVPDFRFSGSGSGTDFTLKISRVEADDVGVYYC	MQGTHW P	YTFGQGGTKLEIK	139

Таблица 1

Последовательности легкой цепи

Название	Ab #	L-FR1	L-CDR1	L-FR2	L-CDR2	L-FR3	L-CDR3	L-FR4	SEQ ID NO:
XPA.15.248	Ab082	EIVLTQSPDFQSVTPKET VTISCRAS	QNIGVS	LHWYQQKPDQSPKVLIK	YAS	QSLSGVPSRFSGTGSSTDFLTIKSLEAEDAATYYC	LQTSSL P	WTFGGGTKVEIK	140
XPA.15.249	Ab083	AIQLTQSPSSLSASVGDR VTISCRAS	QSITSY	LNWYQQKPGKAPNLLIY	AAS	SLQSGVPSRFSGSGSTDFLTIAGLQPEDFATYYC	QQFDSY P	FTFGGGTKLEIK	141
XPA.15.250	Ab084	AIRMTQSPSTLSASVGDR VTITCRAS	QSISSW	LAWYQQTPGKAPKLLIY	AAS	NLQSGVPSRFSGSGSTDFLTISSLQPEDFATYYC	QQSYNT P	LTFGGGTKVEIK	142
XPA.15.272		QSALTQPASVSGSPGQSI TISCLGT	INDVGLYNL	VSWYQQHPGKAPKLMY	EVS	KRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAVYYC	NSYTSS SNFW	VFGGGTQLTVLG	143
XPA.15.275	Ab085	QTVVTQEPFSVSPGGTV TLTCGLT	SGSVSTRNF	PGWYQQTPGQTLRLIY	NTN	TRSSGVPDRFSGSILGNKAALTIIGAQADESDYYC	VLYMTG DIW	VFGGGTKVTVLG	144
XPA.15.282		QSVLTQPPSVSAAAGQKV TISCSGS	SSNIGNNY	VTWYQHVPGTAPKLLIF	DND	KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAI TGLQTGDEADYYC	GTWDSS LNP	LFGGGTQLTVLG	145
XPA.15.284		QSVLTQPPSVSAAAGQKV TISCSGS	SSNIGNNY	VTWYQHVPGTAPKLLIF	DND	KRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAI TGLQTGDEADYYC	GTWDSS LNP	LFGGGTQLTVLG	146
XPA.15.293		DIVMTQIPLSLPVTGPGE ASISCRSS	QSLLDSDDG NTY	LDWYVQKPGQSPQLLMY	SLS	YRASGVPDRFSGSGSTDFLTKISRVEAEDVGVYYC	MQRIF P	YTFGGGTKLEIKR	147
XPA.15.110		QSVLTQPPSASGTPGQRV TISCSGS	SSNIGNNP	ISWYQQLPGTAPKLLIY	NND	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS LNGPVW	VFGGGTKLTVLG	148
XPA.15.120		QSVLTQPPSASGTPGQRV TISCSGS	SSNIGNNY	VSWYQQLPGTAPKLLIY	GNS	NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDS LSAV	VFGGGTKLTVLG	149
XPA.15.163		QSVLTQPPSASGTPGLRV IISCSGS	SSNIGAGYD	VHWYHQLPGTAPKLLIY	GNS	NQPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	TSYTN NQFV	IFGGGTKLTVLG	150

Таблица 2

Последовательности тяжелой цепи

Название	Ab #	H-FR1	H-CDR1	H-FR2	H-CDR2	H-FR3	H-CDR3	H-FR4	SEQ ID NO:
XPA.015 .172_VH		QVQLQQSEAEVLK PGASVKISCKAS	GYTFSSYW	MSWVKQRPKGKLEWIGQ	IYPGDGD T--	NYNGKFKGKATLTADKSSGTAYMQLSSLTSEDSAVYFC	ARGVS- GYGAMDY	WGQGTSVTVSS	151
XPA.015 .173_VH	Ab087	EVQLVESGGGLVK PGGSLKLSCAAS	GFTFSNYA	MSWVRQTPEKRLEWVAT	IS-- DGGHYI	DYPDNVKGRFTISRDNAKNNLYLQMSHLRSEDSAMYIC	ARA----- TNFAY	WGQGLTVTVSA	169
XPA.015 .174_VH		QVQLQQSGPELVK PGASVKLSCKAS	GYTFTSYD	INWVKQRPQGKLEWIGW	IYPRDGS T--	KSNEKFKGKATLTVDTSSSTAYMELHSLTSEDSAVYFC	AR----- EFDY	WGQGLTVTVSA	170
XPA.015 .175_VH	Ab019	QVQLQQSEAEVLK PGASVKISCKAS	GYTFSNYW	MNWKQRPKGKLEWIGQ	IYPGDGD T--	NYNGKFKGKATLIADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFC	ARGVS- GYGAMDY	WGQGTSVTVSS	160
XPA.015 .176_VH	Ab088	QVQLQQSEAEVLK PGASVKISCKAS	GYTFSSYW	MSWVKQRPKGKLEWIGQ	IYPGDGD T--	NYNGKFKGKATLTADKSSGTAYMQLSSLTSEDSAVYFC	ARGVS- GYGAMDY	WGQGTSVTVSS	153
XPA.015 .177_VH		QVQLQQSEAEVLK PGASVKISCKAS	GYTFSNYW	MNWKQRPKGKLEWIGQ	IYPGDGD T--	NYNGKFKGKATLIADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFC	ARGVS- GYGAMDY	WGQGTSVTVSS	159
XPA.015 .178_VH	Ab089	QVQLQQSEAEVLK PGASVKISCKAS	GYTFSSYW	MNWKQRPKGKLEWIGQ	IYPGDGD T--	NYNVKFKGKATLTADKSSGTAYMQLSSLTSEDSAVYFC	ARGVS- GYGAMDY	WGQGTSVTVSS	154
XPA.015 .179_VH		EVQLQQSVAELVK PGASVKISCKAS	GYTFSNYW	MNWKQRPKGKLEWIGQ	IYPGDGD T--	NYNGRFKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFC	ARGVS- GYGAMDY	WGQGTSVTVSS	161
XPA.015 .181_VH	Ab010*	EVQLQQSGPVLVK PGASVKMSCKAA	GYTFTDSY	MNWKQSHGKSLEWIGD	INPYNGG T--	SYNQHFKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYIC	AR---- RRGAMDY	WGQGTSVTVSS	163
XPA.015 .182_VH		EIQQLQQSGPVLVK PGASVKMSCKAA	GYTFTDSY	MNWKQSHGKSLEWIGD	INPYNGG T--	SYNQHFKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYIC	AR---- RRGAMDY	WGQGTSVTVSS	164
XPA.015 .183_VH	Ab020	QVQLQQSEAEVLK PGASVKISCKAS	GYTFSSYW	MNWKQRPKGKLEWIGQ	IYPGDGD T--	NYNVKFKGKATLTADKSSGTAYMQLSSLTSEDSAVYFC	ARGVS- GYGAMDY	WGQGTSVTVSS	155
XPA.015 .184_VH		EVQLQQSVAELVK PGASVKISCKAS	GYTFSNYW	MNWKQRPKGKLEWIGQ	IYPGDGD T--	NYNGRFKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFC	ARGVS- GYGAMDY	WGQGTSVTVSS	162
XPA.015 .185_VH	Ab003	EVQLQQSGPELVK PGASVKISCKAS	GYTFTDSY	MNWKQSHGKSLKWIGD	INPNNGG S--	NYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYIC	AR---- RRGAMDY	WGQGTSVTVSS	157
XPA.015 .186_VH		QVQLQQSRAELVK PGASVKLSCKAS	GYTFTRYW	MHWVKQRPQGKLEWIGM	IHPNSGG T--	NYNEKFRSKATLTGDKSSSTAYMQLNSLTSDDSAVYIC	ARWDYGSAS YFDF	WGQGTTLIVSS	165
XPA.015 .187_VH		EVQLQQSGAEVLK PGASVKISCKAS	GYTFSNYW	MNWKQRPKGKLEWIGQ	IYPGDGD T--	NYNGKFKGKATLTADKSSGTAYMQLSSLTSEDSADYFC	ARGVS- GYGAVDH	WGQGTSVTVSS	166
XPA.015 .188_VH	Ab008	EVQLQQSGPELVK PGASVKISCKAS	GYTFTDSY	MNWKQSHGKSLEWIGD	INPNNGG T--	NYNQKFKDKATLTVDKSSSAFMELRSLTSEDSAVYIC	AR---- RRGAMDY	WGQGTSVTVSS	156
XPA.015 .189_VH		EVQLQQSVAELVK PGASVKISCKAS	GYAFSSYW	MNWKQRPKGKLEWIGQ	IYPGDGD T--	NYNGKFKGKATLTADKSSGTAYMQLSSLTSEDSAVYFC	ARGVS- GYGAMDY	WGQGTSVTVSS	152
XPA.015 .190_VH	Ab002	EVKLVSEEGLVK PGGSLKLSCAAS	GFTFSNYA	MSWVRQTPEKRLEWVAT	IS-- DGGHYT	YYSDTIKGRFTISRDNAKNNLFLQLSHLKSIEDTAIYIC	ARG----- TVFDY	WGQGTTLTVSS	167
XPA.015 .191_VH		QVQLQQPGAELVK PGASVKLSCKAS	GYIFTNYW	MHGKQRPQGKLEWIGM	IHPNSGS T--	SYNEKFKTKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYIC	ARGYGSTYW YFDV	WGTGTTVTVSS	168
XPA.015 .192_VH		EVQLQQSGPELVK PGASVKISCKAS	GYTFTDSY	MNWKQSHGKSLEWIGD	INPNNGD T--	NYNQKFKDKATLTVDKSSSAFMELRSLTSEDSAVYIC	AR---- RRGAMDY	WGQGTSVTVSS	158

Таблица 2

Последовательности тяжелой цепи

Название	Ab #	H-FR1	H-CDR1	H-FR2	H-CDR2	H-FR3	H-CDR3	H-FR4	SEQ ID NO:
XPA.15.006	Ab021	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSSYE	MNWVRQAPGKGLEWVSA	ISGSGGS T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	ARATGIGGY HFDY	WGQGLTVTSQ	288
XPA.15.009	Ab022	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSSYW	MHWVRQAPGKGLEWVSG	INNSGGT T	FYADAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	ARDRRFLEW TFDY	WGQGLTVTSQ	289
XPA.15.019		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSNAW	MSWVRQAPGKGLEWVSA	IGTGGGT T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	AKSRWLPYF DY	WGQGLTVTSQ	290
XPA.15.043		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSDHY	MDWVRQAPGKGLEWVSA	ISGSGGS T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	AKEIPGRWL QLGGFDY	WGQGLTVTRL	291
XPA.15.062		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSNYV	ISWVRQAPGKGLEWVSA	ISGSGGS T	FYPDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	ARVGLSGWY YFDY	WGQGLTVTVSS	292
XPA.15.085	Ab011	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSNYA	MGWVRQAPGKGLEWVSS	ISGSGGT T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	ARHKGLQPL DY	WGQGLTVTSF	293
XPA.15.099		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSNYA	MGWVRQAPGKGLEWVSS	ISGSGGT T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	ARHKGLQPL DY	WGQGLTVTSQ	294
XPA.15.141		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFDDYG	MNWVRQAPGKGLEWVSG	VSWNGSR T	HYAYSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	ARRSPLKDG FDI	WGLGTLTVTQ	295
XPA.15.142		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFNKFA	VHWVRQAPGKGLEWVSA	ISGSGGS T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	ASDVEGGYF HNSGPDY	WGQGLTVTVSS	296
XPA.15.144	Ab033	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFTNYN	MIWVRQAPGKGLEWVSG	VSWNGSR T	HYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	ARERGSWDT TGYNYYYY GMDV	WGQGLTVTVSS	297
XPA.15.146		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSNYW	MSWVRQAPGKGLEWVST	VSATGFH T	YYADSAKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	ARQVGGGPF DI	WGQGLTVTVSS	298
XPA.15.154		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSSNY	MSWVRQAPGKGLEWVSA	ISGSGGS T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	ARVGSSGWY YFDY	WGQGLTVTVSS	299
XPA.15.155		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSSNY	MSWVRQAPGKGLEWVSA	ISGSGGS T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	ARVGSSGWY YFDY	WGQGLTVTVSS	300
XPA.15.158	Ab014	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSNAW	MSWVRQAPGKGLEWVSA	ISGSGGS T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	AAPTVPYYY YGM DV	WGQGLTVTVSS	301
XPA.15.165	Ab049	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSSNY	MSWVRQAPGKGLEWVSS	ISGGST T	YYADSRKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	ARLDWSSGA FDI	WGQGLTVTVSS	302
XPA.15.193	Ab050	QVQLVQSGAELKK PGATVKISCKVS	GYTFGDYH	MHWVKQAPGKGLEWMGL	VDPENGE T	EYGEKFQDRITMAADTSTDTAYMELSSLRSED TAVYYC	ARSPSSSGY FRVDGFDI	WGQGMVTVSS	226
XPA.15.194	Ab051	QVQLVQSGAEVKK PGSSVKVCKAS	GGTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGG	IIPIFGT A	NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYC	AGKLYSRDY WYFDL	WGRGTLTVSS	227
XPA.15.195	Ab052	EVQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGS	GYRFTSYW	IGWVRQMPGRGLEWMGI	IYPGDS T	RYSPSFQGVQVTSVDKSI STAYLQWSSLKASDTAVYYC	ATHHASGRG LDP	WGQGLTVTVSS	228
XPA.15.196	Ab053	QVQVVQSGAEVKK PGASVKVCKAS	GYTFTGHY	MHWVRQAPGQGLEWMGW	INPNSSG T	NYAQKFQGRVTMTRDTSI STAYMELSR LRSDDTAVYYC	ARGSSSWP VYFYMDV	WGKGSTVTVSS	229
XPA.15.	Ab054	QVQLVQSGAEVKK	GYTFTGHY	MHWVRQAPGQGLEWMGW	INPNSSG	NYAQKFQGRVTMTRDTSI STAYMELSR LRSDDTAVYYC	ARGSSSWP	WGKGTTVTVSS	230

Таблица 2

Последовательности тяжелой цепи

Название	Ab #	H-FR1	H-CDR1	H-FR2	H-CDR2	H-FR3	H-CDR3	H-FR4	SEQ ID NO:
197		PGASVKVSCAS			T		VYFYMDV		
XPA.15. 198	Ab055	QVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCAS	GGTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGG	I IPIFGT A	NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC	ARGQGWLRF YGMDV	WGQGTIVTVSS	231
XPA.15. 199	Ab056	QVQLVQSGSEVKK PGASVKVSCAS	GYTFTNSY	MHWVRQAPGQGLEWMGI	INPSAGT	SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLKSEDTAVYYC	ARDVGWLP DY	WGQGTIVTVSS	232
XPA.15. 200	Ab057	QMQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGY	GYRFSNDW	IGWVRQMPGRGLEWMGI	IYPGDSE T	RYSPSFQGVVTSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYC	ARHAPLAVA GMALGD	WGQGTIVTVSS	233
XPA.15. 202	Ab058	QLQLQQWGAGLLK PSETLSLTCAVY	SGSFSGYY	YSWIRQSPGRGLEWIGD	ISHTGST	DYNPSLKTRVTISVDTSKNQFSLNLSVTAADTAVYYC	ARDAPKGG GLYLFYD	WGQGTIVTVSS	234
XPA.15. 203		QVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCAS	GGTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGR	I IPIILGI A	NYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC	ARDSYSSGW YSHGPEYFQ H	WGQGTIVTVSS	235
XPA.15. 204	Ab059	EVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCAS	GGTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGR	I IPIFIGI A	NYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC	AREPDYDFW NDAFDI	WGQGTIVTVSS	236
XPA.15. 205		QVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCAS	GYTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGG	I IPIFGT A	NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC	ASHYYDFWS GYQY YGMD V	WGQGTIVTVSS	237
XPA.15. 206		QMQLVQSGAEVKK PGASVKVSCAS	GYTFTSYA	MHWVRQAPGRLEWMGW	INAGNGN T	RYSQKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDTAVYYC	ARYTSGSFD Y	WGQGTIVTVSS	238
XPA.15. 207	Ab060	QMQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCAS	GGTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGI	INPSGG T	SYAQKFQGRVTMTRDRSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYC	VRDNHGWSF DY	WGQGTIVTVSS	239
XPA.15. 208		QMQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCAS	GGTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGG	I IPIFGT A	NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC	ATKGSDFWS GYYYYYY DV	WGQGTIVTVSS	240
XPA.15. 209	Ab061	QMQLVQSGAEVKK TGESLKISCGY	GYRFTDNW	IGWVRQMPGRGLEWMGI	IYPGDSE T	RYSPSFQGVVTSADKSI STAYLEWSSLKASDTAMYYC	ARHAPLAVA GMALGD	WGQGTIVTVSS	241
XPA.15. 210		QVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCAS	GGTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGG	I IPIFGT A	NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC	ARGLPFPY YDFWSGYW YYYYGMDV	WGQGTIVTVSS	242
XPA.15. 211	Ab062	QVQLQQWGAGLLK PSETLSLTCAVY	GGSFSGYY	WSWIRQPPGKLEWIGE	INHSGST	NYNPSLKSRTVITISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYC	ARGPSGWYI REFDY	WGQGTIVTVSS	243
XPA.15. 212	Ab063	QVQLQQSGPGLVK PSQTLTSLTCAIS	GDSVSSNS AA	WNWIRQSPSRGLEWLGR	TYRSKW YT	DYALSVKSRITINPDTSKNQFSLHLNSVTPEDTAVYYC	AREGLGYF DF	WGQGTIVTVSS	244
XPA.15. 213	Ab064	QVQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGS	GFSFPSYW	IGWVRQMPGKLELVGI	IYPGDSD I	RYSPSFQGVVTSADTSISTVYLQWSSLQTTDTATYYC	ARGGFNWF P	WGQGTIVTVSS	245
XPA.15. 214	Ab065	QVQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGS	GYSFTSYW	IGWVRQMPGKLEWMGI	IYPGDSD T	RYSPSFQGVVTSADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYC	ARHELGIDY	WGQGTIVTVSS	246
XPA.15. 215	Ab066	EVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCAS	GGTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGG	I IPIFGT A	NYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSLRSDDTAVYYC	ARDASYGGN SEGFYD	WGQGTIVTVSS	247

Таблица 2

Последовательности тяжелой цепи

Название	Ab #	H-FR1	H-CDR1	H-FR2	H-CDR2	H-FR3	H-CDR3	H-FR4	SEQ ID NO:
XPA.15.216	Ab067	EVQLVQSGAEVKK PGSSVKVCKAS	GGTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGG	IIPIFGT A	NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYC	ARASGDYDF WSGYGAEY FQH	WGQGLTVTVSS	248
XPA.15.217	Ab068	EVQLVQSGAEVKK PGSSVKVCKAS	GGSFNSYT	FSWVRQAPGQGLEWMGW	ISAYNGG TNYFA	NYALKFQGRVTMTTDTSTGTAYMELRSLRSDDTAVYYC	ARVRDSWSH EDYSYYM DV	WGKGTTVTVSS	249
XPA.15.218		QVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSSYA	MSWVRQAPGKGLEWVSA	ISGSGGS T	YYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYC	ARERVPDY YDSIASNYP LDDI	WGQGMVTVSS	250
XPA.15.219	Ab086	EVQLVETGGGVVR PGGSLRLSCAAS	GFTFGDYG	MSWVRQAPGKGLEWVSG	INWNGGS T	GYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNLSRAEDTALYYC	ARDILGVEF DY	WGQGLTVTVSS	251
XPA.15.220		EVQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGS	GYSFTSYW	IGWVRQMPGKGLEWMI	IYPGDS T	RYSPSFQGVVTSADKSIISTAYLQWSSLKASDTAMYYC	ARLGSYS FDY	WGQGLTVTVSS	252
XPA.15.221		EVQLVESGGGVVQ PGMSLRLSCAAS	GFTFDDYA	MHWVRQAPGKGLEWVSS	ISWNSAN I	VYADSVRGRFTISRDNKNSLYLQMNLSRADDMALYYC	VKGDITMIY YAMAV	WGQGTTVTVSS	253
XPA.15.222	Ab069	EVQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGS	GYSFTSYW	IGWVRQMPGKGLEWMI	IYPGDS T	RYSPSFQGVVTSADKSIISTAYLQWSSLKASDTAMYYC	ARLGRGYG MDV	WGQGTTVTVSS	254
XPA.15.223		QMQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGS	GYSFTSYW	IGWVRQMPGKGLEWMI	IYPGDS T	RYSPSFQGVVTSADKSIISTAYLQWSSLKASDTAMYYC	ARWGPDAFD I	WGQGMVTVSS	255
XPA.15.224		EVQLVESGGSVVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSDYY	MSWVRQAPGKGLEWVSA	ISGSGGS T	YYADSVKGRFTISRDNSENTLYLQMNLSRAEDTAVYYC	AKDDYDFWS GYYDPYYG MDV	WGQGTTVTVSS	256
XPA.15.225		EVQLLESGGGLVQ PGMSLRLSCAAS	GFTFDDYA	MHWVRQAPGKGLEWVSS	ISWNSAN I	VYADSVRGRFTISRDNKNSLYLQMNLSRADDMALYYC	VKGDITMIY YAMAV	WGQGTTVTVSS	257
XPA.15.226	Ab070	EVQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGS	GYSFTSYW	IGWVRQMPGKGLEWMI	IYPGDS T	RYSPSFQGVVTSADKSIISTAYLQWSSLRASDTAMYYC	ARLGSWYG NDY	WGQGLTVTVSS	258
XPA.15.227	Ab071	EVQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGS	GYSFTSYW	IGWVRQMPGKGLEWMI	IYPGDS T	RYSPSFQGVVTSADKSIISTAYLQWSSLKASDTAMYYC	ARWDAGYSP	WGQGLTVTVSS	259
XPA.15.228	Ab072	QMQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGS	GYSFTGYW	IGWVRQMPGKGLEWMI	IYPGDS T	RYSPSFQGVVTSADKSIISTAYLQWSSLKASDTAMYYC	GRISTPYAF DI	WGQGMVTVSS	260
XPA.15.229	Ab073	QVQLVESGPGVLV PSGTLTCAVS	GGSISSN W	WSWVRQPPGKGLEWIGE	IYHSGS T	NYNPSLKSRTISVDKSNQFSLKLSVTAADTAVYYC	ARVAAAAW FDP	WGQGLTVTVSS	261
XPA.15.230	Ab074	EVQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGS	GYSFTSYW	IGWVRQMPGKGLEWMI	IYPGDS T	RYSPSFQGVVTSADKSIISTAYLQWSSLKASDTAMYYC	ARWDAGYSP	WGQGLTVTVSS	262
XPA.15.231		QMQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGS	GYSFSSW	IGWVRQMPGKGLEWMI	IYPGDS T	RYSPSFQGVVTSADRSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC	ARVGASGWT FDY	WGQGLTVTVSS	263
XPA.15.232	Ab075	EVQLVETGGGVVQ PGRSLRLSCAAS	GFSFSSYD	MYWVRQAPGKGLEWVAV	ISYDGN K	QYADSVKGRFTISRDNKRTLYLQMDSLRTEDTATYYC	TRENGREI DY	WGPGLTVTVSS	264
XPA.15.233		QVQLVQSGAEVRR PGASVKVCEAS	GYTFHSYD	INWVRQATGQGLEWVGV	MNPNNG T	DFAQKFQGRVTMTRNTSINTAYMELSSLRSDDTAVYYC	ARVNWNYGG TSDS	WGQGLTVTVSS	265

Таблица 2

Последовательности тяжелой цепи

Название	Ab #	H-FR1	H-CDR1	H-FR2	H-CDR2	H-FR3	H-CDR3	H-FR4	SEQ ID NO:
XPA.15.234		QVQLQESGPGPLVK PSGTLTSLTCAVS	GGSISSSN W	WSWVRQPPGKGLEWIGE	IYHSGST	NYNPSLKS RVTI SVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC	ARVGVAAFD Y	WGQGTILVTVSS	266
XPA.15.235		EVQLVESGGGVVQ PGRSLRLS CAAS	GFTFSSYA	MHWVRQAPGKGLEWVAV	ISYDGSN K	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLCLQMNSLRAEDTAVYYC	AREEAYGDA FDI	WGQGTMTVTVSS	267
XPA.15.236		QMQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGS	GYSFTSYW	IGWVRQMPGKGLEWMGI	IYPGDSD T	RYS PFSFQGGVTTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCC	ARWGPDAFD I	WGQGTMTVTVSS	268
XPA.15.237		EVQLVETGGGVVR PGRSLRLS CAAS	GFTFEDYA	MHWVRQGP G KGLEWVSS	ISWNGGF I	GYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNLSAEDTALYYC	AKGASYDSY AAMDV	WGQGTITVTVSS	269
XPA.15.238		EVQLVESGGGVVQ PGGSLRLS CAAS	GFTFSSYA	MSWVRQAPGKGLEWVSA	ISGSGGS T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYC	AKDRPVVHR FDI	WGQGTMTVTVSS	270
XPA.15.239		QLQLQESGPGPLVK PSETLSLTCTVS	GGSFSTYY	WSWVRQAPGKGLEWIGN	IYYSGKT	NYNPSLES RVTI SVDTSKNQFSLKLSSVTTADTAVYYC	ARDSFYFES SRSWNDFLD I	WGQGTMTVTVSS	271
XPA.15.240		QLQLQESGPGPLVK PSETLSLTCTVS	GGSFSTYY	WSWVRQAPGKGLEWIGN	IYYSGKT	NYNPSLGS RVTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC	ARDSFYFES SRSWNDFLD I	WGQGTMTVTVSS	272
XPA.15.241	Ab076	EVQLVESGGGVVQ PGGSLRLS CAAS	GFTFDDYA	MHWVRQAPGKGLEWVSL	ISWDGGS T	YYADSVKGRFTISRDN SKNSLYLQMNLSLRAEDTALYYC	AKARGVVI I DY	WGQGTILVTVSS	273
XPA.15.242		QLQLQESGPGPLVK PSETLSLTCTVS	GGSFSTYY	WSWIRQAPGKGLEWIGN	IYYSGKT	NYNPSLES RVTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC	ARDSFYFES SRSWNDFLD I	WGQGTMTVTVSS	274
XPA.15.243	Ab077	EVQLVESGGGVVQ PGGSLRLS CAAS	GFTFSSYW	MTWVRQAPGKGLEWVAN	INQDGSE K	HYVDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNLSLRAEDTAVYYC	ARGRGAWAF DY	WGQGTILVTVSS	275
XPA.15.244	Ab078	QVQLVQSGGGLVQ PGGSLRLS CAAS	GFTFSSYS	MHWVRQAPGKGLEWVSS	ISSSSSY I	YYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNLSLRAEDTAVYYC	ARDQGGELL GFTGYFDY	WGQGTILVTVSS	276
XPA.15.245	Ab079	QMQLVQSGAEMKK PGASVKVSKAS	GYSFSDYG	ITWVRQAPGQGP EWGMW	ISGYNGN T	NYAQKFQDRVTMTTDTSTSTAYMELRSLKSDDTAVYFC	ARARGVWMF DN	WGQGTILVTVSS	277
XPA.15.246	Ab080	EVQLVESGGGVVQ PGGSLRLS CAAS	GFTFDDYA	MHWVRQAPGKGLEWVSL	ISWDGGS T	YYADSVKGRFTISRDN SKNSLYLQMNLSLRAEDTALYYC	AKARGVVI I DY	WGQGTILVTVSS	278
XPA.15.247	Ab081	EVQLVETGGGVVQ PGRSLRLS CAAS	GFTFSSYA	MHWVRQAPGKGLEWVAV	ISYDGSN K	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYC	ARHEWGFGM DV	WGQGTITVTVSS	279
XPA.15.248	Ab082	QMQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGS	GYSFTSYW	IGWVRQMPGKGLEWMGI	IYPGDSD T	RYS PFSFQGGVTTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCC	ARWGPDAFD I	WGQGTMTVTVSS	280
XPA.15.249	Ab083	QVQLVESGGGLVQ PGGSLRLS CAAS	GFTFSSYA	MSWVRQAPGKGLEWVSA	ISGSGGS T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYC	AKDRVGAAN GWFDP	WGQGTILVTVSS	281
XPA.15.250	Ab084	QVQLVESGGGLVQ PGGSLRLS CAAS	GFTFKNYW	MTWVRQAPGKGLEWVAD	IKGDGSR Q	HYADSVKGRFTISRDN ARNSLFLQMNLSLRAEDTALYYC	ATDPPWDRD AFDL	WGQGTMTVTVSS	282
XPA.15.272		QVQLVESGGGLVQ PGGSLRLS CAAS	GFTFGGYW	MSWVRQAPGKGLEWVSN	IKQDGSE Q	YYVDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNLSLRAEDTALYYC	ARDRMDYIF DI	WGRGTLVTVSS	283
XPA.15.	Ab085	EVQLVESGGGVVQ	GFISSSYG	MHWVRQVPDKGLEWVAG	ISLRGSD	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNLRPDDTAVYYC	ARGFRWPEVT	WGQGTILVTVSS	284

Таблица 2

Последовательности тяжелой цепи

Название	Ab #	H-FR1	H-CDR1	H-FR2	H-CDR2	H-FR3	H-CDR3	H-FR4	SEQ ID NO:
275		PGRSLRLSCAAS			N		PFDH		
XPA.15-282		QVQLQESGPGLVK PSGTLTSLTCAVS	GGSISSN W	WSWVRQPPGKGLEWIGE	IYHSGST	NYNPSLKSRTVISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC	ARPDYSNYG GAFDY	WGQGLVTVSS	285
XPA.15-284		QVQLQESGPGLVK PSGTLTSLTCAVS	GGSISSN W	WSWVRQPPGKGLEWIGE	IYHSGST	NYNPSLKSRTVISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC	ARVGAAAAW FDP	WGQGLVTVSS	286
XPA.15-293		QLQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVS	GGSFSTYY	WSWVRQAPGKGLEWIGN	IYYSGKT	NYNPSLESRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC	ARDSFYFES SRSWNDLFD I	WGQGMVTVSS	287
XPA-15-007_VH_	Ab029	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSS- YG	MHWVRQAPGKGLEWVSA	ISGSGGS T	YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	---- ARDRYSSGW YW----- SDY-----	WGQGLVTVSS	221
XPA-15-013_VH_	Ab006	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSN- YA	MGWVRQAPGKGLEWVSS	ISGSGGT T	YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	----AR--- -HKGLQ--- -PLDY---- --	WGQGLVTVSS	179
XPA-15-017_VH_	Ab017	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSS- YS	MNWVRQAPGKGLEWVSV	IY- SGDST	YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	----ARQV- -RDGY-- GDWFDP--- ---	WGQGLVTVSS	216
XPA-15-020_VH		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSS- YS	MNWVROAPGKGLEWVSL	IYRDGST -	TYADSVRGRFTISRDNKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYC	----ARES- -TR----- LRGSYYYGM DV	WGQGLVTVSS	215
XPA-15-021_VH_	Ab023	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSN- AW	MSWVRQAPGKGLEWVSA	IGTGGGT -	YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	----AK--- -SRWLP--- -YFDY---- --	WGQGLVTVSS	193
XPA-15-022_VH_	Ab024	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSD- YY	MSWIRRAPGKGLEWVSR	ISWNSSG I	GYADSLKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	----ARER- -G----- -YGYDY--- --	WGQGLVTVSS	192
XPA-15-023_VH_	Ab025	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSSNY -	MSWVRQAPGKGLEWVSG	ISGSGGS T	YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	----ARVG- SSGWYY--- --FDY---- --	WGQGLVTVSS	171
XPA-15-026_VH_	Ab026	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSN- YV	ISWVRQAPGKGLEWVSA	ISGSGGS T	FYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	----ARVG- LSGWYY--- --FDY---- --	WGQGLVTVSS	194

Таблица 2

Последовательности тяжелой цепи

Название	Ab #	H-FR1	H-CDR1	H-FR2	H-CDR2	H-FR3	H-CDR3	H-FR4	SEQ ID NO:
XPA-15-033_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSD- YY	MSWVRQAPGKGLEWVAV	ISYDGSN K	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	-----AR- -GS----- SSFDY---- --	WGQGT LVTVSS	217
XPA-15-036_VH_	Ab030	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSS- YS	MNWVRQAPGKGLEWVSA	ISGSGGS T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARD-- -- SWELLGYDA FDI-----	WGQGT LVTVSS	220
XPA-15-037_VH_	Ab031	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSSNY -	MSWVRQAPGKGLEWVSS	I-- SGGST	YYADSRKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARL-- --DWS-- SGAFDI--- ---	WGQGT LVTVSS	218
XPA-15-042_VH_	Ab027	EVQLLESGGGLVQ PGGSLGLSCAAS	GFTFNN- YW	MSWVRQAPGKGLEWVSY	ISGSGRT I	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARVG- SSGWYY--- --FDY---- --	WGQGT LVTVSS	219
XPA-15-047_VH_	Ab036	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSN- YA	MGWVRQAPGKGLEWVSS	ISGSGGT T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----AR--- -HKGLQ--- -PLDY---- --	WGQGT LVTVSS	180
XPA-15-048_VH_	Ab037	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSS- YE	MNWVRQAPGKGLEWVSS	ISSSSRY A	DVANSVGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----AR--- -GEWLD--- -HFDY---- --	WGQGT LVTVSS	195
XPA-15-059_VH_	Ab028	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFRN- YW	MTWVRQAPGKGLEWVAN	IKQDGSE K	YYVDSVKG RSTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARQV- -G----- GGPFDI--- ---	WGQGT LVTVSS	191
XPA-15-064_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSD- YY	MNWVRQAPGKGLEWVAL	ISYDGSN K	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTALYYC	----AS--- ----- QSTAFDI-- ----	WGQGT LVTVSS	196
XPA-15-065_VH_	Ab038	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSN- YA	MTWVRQAPGKGLEWVSY	IHAGGGT -	HYANSVGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARDL- --HWEG--- -- WGLGFDY--	WGQGT LVTVSS	183
XPA-15-066_VH_	Ab004	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFRN- FA	MMWVRQAPGKGLEWVSG	ISWNSGS I	GYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARPS- -GAYPT--- -PFDN---- --	WGQGT LVTVSS	223

Последовательности тяжелой цепи

Таблица 2

Название	Ab #	H-FR1	H-CDR1	H-FR2	H-CDR2	H-FR3	H-CDR3	H-FR4	SEQ ID NO:
XPA-15-068_VH_	Ab013	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSSNY -	MSWVRQAPGKGLEWVSG	ISGSGGS T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARVG- SSGWYY---- --FDY---- --	WGQGTLVTVSS	172
XPA-15-074_VH_	Ab039	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSS- YW	MSWVRQAPGKGLEWVSG	ISGSGGY T	SYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----AKDS- -SDWY---- --INS---- --	WGQGTLVTVSS	222
XPA-15-075_VH_	Ab009	EVQLLESGGGLVQ PWGSLRLSCAAS	GFTFSN- YA	MGWVRQAPGKGLEWVSS	ISGSGGT T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTPYLQMN SLRAEDTAVYYC	----AR--- -HKGLQ--- -PLDY---- --	WGQGTLVTVSS	181
XPA-15-077_VH_	Ab040	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSS- YW	MSWVRQAPGKGLEWVAV	ISKDGSS T	DYAHSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARDR- --DWIP---- --GDV---- --	WGQGTLVTVSS	197
XPA-15-080_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSS- YS	MNWVRQAPGKGLEWVSA	ISGSGGR T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARDG- --IWSA--- --MDV---- --	WGQGTLVTVSS	224
XPA-15-081_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSSNY -	MSWVRQAPGKGLEWVSG	ISGSGGS T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARVG- SSGWYY---- --FDY---- --	WGQGTLVTVSS	173
XPA-15-082_VH_	Ab041	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSN- YA	MTWVRQAPGKGLEWVSY	IHAGGGT -	HYANSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	-- ARDL --HWEG--- -- WGLGFDY--	WGQGTLVTVSS	186
XPA-15-086_VH_	Ab042	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSN- YA	MTWVRQAPGKGLEWVSY	IHAGGGT -	HYANSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARDL- --HWEG--- -- WGLGFDY--	WGQGTLVTVSS	184
XPA-15-088_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSN- YN	MQWVRQAPGKGLEWVSG	VSWNGSR T	HYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARER- -GSWDTI- GYNYYYYG MDV	WGQGTLVTVSS	187
XPA-15-093_VH_	Ab032	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSN- YA	MGWVRQAPGKGLEWVSS	ISGSGGT T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----AR--- -HKGLQ--- -PLDY---- --	WGQGTLVTVSS	177

Таблица 2

Последовательности тяжелой цепи

Название	Ab #	H-FR1	H-CDR1	H-FR2	H-CDR2	H-FR3	H-CDR3	H-FR4	SEQ ID NO:
XPA-15-094_VH_	Ab043	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSN- YA	MGWVRQAPGKLEWVSS	ISGSGGT T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----AR--- -HKGLQ--- -PLDY---- --	WGQGTILVTVSS	178
XPA-15-096_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSS- YS	MNWVRQAPGKLEWVAN	IKQDGRE T	YYVDSVTGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAMYYC	----TTDL- - GRYYDILTG YYAPNY--- -	WGQGTILVTVSS	198
XPA-15-100_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSN- YN	MQWVRQAPGKLEWVSG	VSWNGSR T	HYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARER- -GSWDTT- -GYNYYYYG MDV	WGQGTILVTVSS	188
XPA-15-102_VH_	Ab044	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSSNY -	MSWVRQAPGKLEWVSG	ISGSGGS T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARVG- -SSGWYY--- --FDY---- --	WGQGTILVTVSS	176
XPA-15-105_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSN- YA	MGWVRQAPGKLEWVSS	ISGSGGT T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARDH- -SSW---- -AFDY---- --	WGQGTILVTVSS	199
XPA-15-106_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSN- YA	MTWVRQAPGKLEWVSY	IHAGGGT -	HYANSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARDL- --HWEG--- --	WGQGTILVTVSS	185
XPA-15-110_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSS- YT	MDWVRQAPGKLEWVSG	INWNGGS T	GYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARVK- -GYCSST- -SCYFDYYG MDV	WGQGTILVTVSS	200
XPA-15-111_VH_	Ab045	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSS- YW	MSWVRQAPGKLEWVSG	ISGSGGS T	DYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----AREL- -PAFWS--- -AFDY---- --	WGQGTILVTVSE	225
XPA-15-115_VH_	Ab046	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSN- YA	MGWVRQAPGKLEWVSS	ISGSGGT T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----AR--- -HKGLQ--- -PLDY---- --	WGQGTILVTVSS	182
XPA-15-120_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSS- YW	MSWVRQAPGKLEWVAN	IKQDGSE K	YYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARQV- -G----- GGPFDI--- ---	WGQGTILVTVSS	190

Таблица 2

Последовательности тяжелой цепи

Название	Ab #	H-FR1	H-CDR1	H-FR2	H-CDR2	H-FR3	H-CDR3	H-FR4	SEQ ID NO:
XPA-15-121_VH_	Ab047	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSS- YA	MSWVRQAPGKGLEWVSS	I-- SGGST	YYADSRKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARH-- -ADQWP-- GSWFDP--- ---	WGQGTILVTVSS	202
XPA-15-122_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFRN- YA	MSWVRQAPGKGLEWVSS	I-- SGGST	YYADSRKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----AR--- ---GGV-- GDWFDP--- ---	WGQGTILVTVSS	203
XPA-15-124_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFST- YV	MTWVRQAPGKGLEWVSV	IY- SGGST	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARI-- --NWND-- GGNFYD--- ---	WGQGTILVTVSS	201
XPA-15-125_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSD- YY	MSWIRQAPGKGLEWVSA	ISGSGGS T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARG-- --PVGI-- SGNYDY--- ---	WGQGTILVTVSS	205
XPA-15-127_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFNK- FA	VHWVRQAPGKGLEWVSA	ISGSGGS T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ASDV- -E----- GGYFHNSGP DH-	WGQGTILVTVSS	204
XPA-15-133_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSS- YE	MNWVRQAPGKGLEWVAL	ISYDGSN K	DYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTALYYC	--AADLGI- -GS----- GYFDY---- --	WGQGTILVTVSS	206
XPA-15-135_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSN- AW	MSWVRQAPGKGLEWVSA	ISGSGGS T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARD-- --PGGI-- YDYFDY--- ---	WGQGTILVTVSS	207
XPA-15-138_VH_	Ab001	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSS- YE	MNWVRQAPGKGLEWVSS	ISSSSSY I	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARV-- --RWYK- DSDAFDI-- ----	WGQGTILVTVSS	209
XPA-15-139_VH_	Ab018	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSS- YW	MSWVRQAPGKGLEWVSG	ISGSGGY I	HYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----AREG- -SGWL---- --VDQ---- --	WGQGTILVTVSS	208
XPA-15-140_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSS- YT	MDWVRQAPGKGLEWVSS	ISSSSSY I	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	VREAWREN- -NDWYE--- --LDY---- --	WGQGTILVTVSS	212

Таблица 2

Последовательности тяжелой цепи

Название	Ab #	H-FR1	H-CDR1	H-FR2	H-CDR2	H-FR3	H-CDR3	H-FR4	SEQ ID NO:
XPA-15-143_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSN- YA	MNWVRQAPGKGLEWVAH	INQDGSE K	YYVESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----GKLR- -GG----- AYNDY---- --	WGQGT LVTVSS	210
XPA-15-145_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSN- YA	MTWVRQSPGKGLEWVSV	ISGSGGT T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----AKAK- -GS----- QVFDY---- --	WGQGT LVTVSS	211
XPA-15-159_VH_	Ab015	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSSNY -	MSWVRQAPGKGLEWVSG	ISGSGGS T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARVG- SSGWYY--- --FDY---- --	WGQGT LVTVSS	174
XPA-15-163_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFTN- YN	MIWVRQAPGKGLEWVSG	VSWNGSR T	HYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARER- -GSWDTT- GYNYYYYYG MDV	WGQGT LVTVSS	189
XPA-15-167_VH_		EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFDD- YG	MSWVRQAPGKGLEWVSF	ISGSGGS T	NYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARVG- SSGWYY--- --FDY---- --	WGQGT LVTVSS	213
XPA-15-169_VH_	Ab034	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSS- YW	MSWVRQAPGKGLEWVSS	I-- SGGST	YYADSRKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----AREV- --EYSS- SWGAFDI-- ----	WGQGT LVTVSS	214
XPA-15-171_VH_	Ab016	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAAS	GFTFSD- YY	MSWIRQAPGKGLEWVSA	ISGSGGG T	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	----ARVG- SSGWYY--- --FDY---- --	WGQGT LVTVSS	175
XPA.15.196	Ab053	QVQLVQSGAEVKK PGASVKVCKAS	GYTFTGHY	MHWVRQAPGQGLEWMGW	INPNSGG T	NYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYC	ARGSSSSWP VYFYMDV	WGKGSTVTVSS	303

Таблица 3

Клон №	Антитело №	Легкая цепь SEQ ID No:	Тяжелая цепь SEQ ID No:
ХРА.015.172		20	151
ХРА.015.173	Ab087	18	169
ХРА.015.174		19	170
ХРА.015.175	Ab019	1	160
ХРА.015.176	Ab088	2	153
ХРА.015.177		3	159
ХРА.015.178	Ab089	4	154
ХРА.015.179		5	161
ХРА.015.181	Ab010*	6	163
ХРА.015.182		7	164
ХРА.015.183	Ab020	8	155
ХРА.015.184		9	162
ХРА.015.185	Ab003	10	157
ХРА.015.186		11	165
ХРА.015.187		12	166
ХРА.015.188	Ab008	13	156
ХРА.015.189		14	152
ХРА.015.190	Ab002	15	167
ХРА.015.191		16	168
ХРА.015.192		17	158
ХРА.015.006	Ab021	74	288
ХРА.015.007	Ab029	52	221
ХРА.015.009	Ab022	46	289
ХРА.015.013	Ab006	43	179
ХРА.015.017	Ab017	45	216
ХРА.015.019		72	290
ХРА.015.020		44	215
ХРА.015.021	Ab023	73	193
ХРА.015.022	Ab024	71	192
ХРА.015.023	Ab025	70	171
ХРА.015.026	Ab026	75	194
ХРА.015.033		47	217
ХРА.015.036	Ab030	50	220
ХРА.015.037	Ab031	48	218
ХРА.015.042	Ab027	49	219
ХРА.015.043		76	291
ХРА.015.047	Ab036	51	180
ХРА.015.048	Ab037	77	195
ХРА.015.059	Ab028	79	191
ХРА.015.062		78	292
ХРА.015.064		80	196
ХРА.015.065	Ab038	83	183
ХРА.015.066	Ab004	57	223
ХРА.015.068	Ab013	81	172
ХРА.015.074	Ab039	53	222
ХРА.015.075	Ab009	55	181
ХРА.015.077	Ab040	84	197

ХРА.015.080		58	224
ХРА.015.081		82	173
ХРА.015.082	Ab041	56	186
ХРА.015.085	Ab011	54	293
ХРА.015.086	Ab042	85	184
ХРА.015.088		86	187
ХРА.015.093	Ab032	21	177
ХРА.015.094	Ab043	23	178
ХРА.015.096		22	198
ХРА.015.099		59	294
ХРА.015.100		26	188
ХРА.015.102	Ab044	60	176
ХРА.015.105		97	199
ХРА.015.106		24	185
ХРА.015.110		148	200
ХРА.015.111	Ab045	62	225
ХРА.015.115	Ab046	61	182
ХРА.015.120		149	190
ХРА.015.121	Ab047	28	202
ХРА.015.122		29	203
ХРА.015.124		27	201
ХРА.015.125		31	205
ХРА.015.127		30	204
ХРА.015.133		32	206
ХРА.015.135		33	207
ХРА.015.138	Ab001	35	209
ХРА.015.139	Ab018	34	208
ХРА.015.140		39	212
ХРА.015.141		37	295
ХРА.015.142		63	296
ХРА.015.143		36	210
ХРА.015.144	Ab033	65	297
ХРА.015.145		38	211
ХРА.015.146		64	298
ХРА.015.154		66	299
ХРА.015.155		68	300
ХРА.015.158	Ab014	67	301
ХРА.015.159	Ab015	40	174
ХРА.015.163		150	189
ХРА.015.165	Ab049	69	302
ХРА.015.167		41	213
ХРА.015.169	Ab034	42	214
ХРА.015.171	Ab016	151	175
ХРА.015.193	Ab050	87	226
ХРА.015.194	Ab051	88	227
ХРА.015.195	Ab052	89	228
ХРА.015.196	Ab053	90	229 (303)
ХРА.015.197	Ab054	91	230
ХРА.015.198	Ab055	92	231
ХРА.015.199	Ab056	93	232

XPA.015.200	Ab057	94	233
XPA.015.201		95	---
XPA.015.202	Ab058	96	234
XPA.015.203		97	235
XPA.015.204	Ab059	98	236
XPA.015.205		99	237
XPA.015.206		100	238
XPA.015.207	Ab060	101	239
XPA.015.208		102	240
XPA.015.209	Ab061	103	241
XPA.015.210		---	242
XPA.015.211	Ab062	104	243
XPA.015.212	Ab063	105	244
XPA.015.213	Ab064	106	245
XPA.015.214	Ab065	107	246
XPA.015.215	Ab066	108	247
XPA.015.216	Ab067	109	248
XPA.015.217	Ab068	110	249
XPA.015.218		111	250
XPA.015.219	Ab086	112	251
XPA.015.220		113	252
XPA.015.221		114	253
XPA.015.222	Ab069	115	254
XPA.015.223		116	255
XPA.015.224		117	256
XPA.015.225		118	257
XPA.015.226	Ab070	119	258
XPA.015.227	Ab071	120	259
XPA.015.228	Ab072	121	260
XPA.015.229	Ab073	122	261
XPA.015.230	Ab074	123	262
XPA.015.231		124	263
XPA.015.232	Ab075	125	264
XPA.015.233		126	265
XPA.015.234		127	266
XPA.015.235		128	267
XPA.015.236		129	268
XPA.015.237		130	269
XPA.015.238		131	270
XPA.015.239		132	271
XPA.015.240		---	272
XPA.015.241	Ab076	133	273
XPA.015.242		134	274
XPA.015.243	Ab077	135	275
XPA.015.244	Ab078	136	276
XPA.015.245	Ab079	137	277
XPA.015.246	Ab080	138	278
XPA.015.247	Ab081	139	279
XPA.015.248	Ab082	140	280
XPA.015.249	Ab083	141	281

Таблица 3

ХРА.015.250	Ab084	142	282
ХРА.015.272		143	283
ХРА.015.275	Ab085	144	284
ХРА.015.282		145	285
ХРА.015.284		146	286
ХРА.015.293		147	287