

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292641** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.16

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.03.17

(54) АНТИТЕЛА ПРОТИВ РЕЦЕПТОРА IL4 ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/991,568

(32) 2020.03.18

(33) US

(86) PCT/US2021/022706

(87) WO 2021/188631 2021.09.23

(71) Заявитель:
КИНДРЕД БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК.
(US)

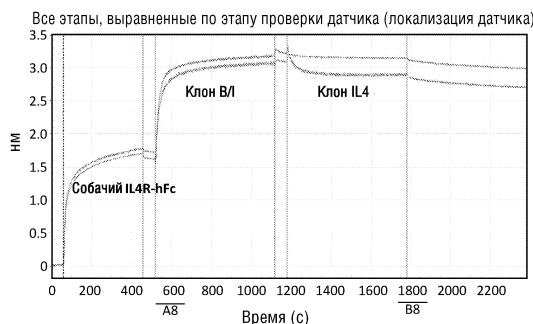
(72) Изобретатель:

**Ли Шир Цзянь, Нгуйен Лам, Чинь
Ричард, Чжань Ханцзюнь, Чу Цини**
(US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Представлены различные варианты осуществления, относящиеся к антителам против IL4R, которые связываются с собачьим IL4R. В различных вариантах осуществления такие антитела против IL4R можно использовать в способах для лечения индуцированных IL4/IL13 состояний, таких как атопический дерматит, аллергический дерматит, зуд, астма, псориаз, склеродерма и экзема, у домашних животных, например относящихся к семейству псовых и кошачьих. Также представлены различные варианты осуществления, относящиеся к вариантным Fc-полипептидам IgG и вариантным константным областям легкой цепи видов домашних животных для получения антител или биспецифических антител.



A1

202292641

202292641

A1

АНТИТЕЛА ПРОТИВ РЕЦЕПТОРА IL4 ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США 62/991568, поданной 18 марта 2020 года, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки для любой цели.

Перечень последовательностей

[0002] Эта заявка подана с перечнем последовательностей в электронном формате. Перечень последовательностей представлен в виде файла, озаглавленного «01157-0032-00PCT_ST25.txt», созданного 17 марта 2021 года, размер которого составляет 774 кбайт. Информация в электронном формате о перечне последовательностей полностью включена в данный документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0003] Это раскрытие относится к выделенным антителам против рецептора IL4 (IL4R), например, связывающимся с собачьим или кошачьим IL4R и уменьшающим связывание с IL4 или IL13, и к способам их применения, например, лечения индуцированных IL4 и/или индуцированных IL13 состояний или уменьшения сигнальной функции IL4 или IL13 в клетках, например, у домашних животных, например, относящихся к семейству псовых и кошачьих.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0004] Интерлейкин 4 (IL4) представляет собой цитокин, который индуцирует дифференцировку не подвергавшихся воздействию клеток Т-хелперов в клетки Th2. IL4 может также стимулировать пролиферацию активированных В-клеток и Т-клеток и индуцировать переключение класса В-клеток на IgE. IL13 оказывает аналогичный эффект на иммунные клетки, что и IL4. Оба цитокина связаны с аллергией.

[0005] рецептор IL4 известен как IL4Ральфа или IL4R. IL4R может связываться с обычным рецептором гамма-цепи и конкретно связывать IL4. IL4R может также связываться с IL13Ra1 и вместе они могут связывать либо IL4, либо IL13. Таким образом, блокировка участков связывания на IL4R может потенциально уменьшать связывание IL4 и/или IL13 и уменьшать сигнальный эффект этих двух цитокинов.

[0006] Домашние животные, такие как кошки, собаки и лошади, страдают от многих кожных заболеваний, похожих на кожные

заболевания человека, включая атопический дерматит и аллергические состояния. Следовательно, остается потребность в способах и соединениях, которые можно использовать специфически для блокировки IL4 и/или IL13 домашних животных для лечения индуцированных IL4 и/или индуцированных IL13 состояний и для уменьшения передачи сигналов IL4/IL13.

Сущность настоящего изобретения

Вариант осуществления 1. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность LX₁₀FMGSENX₁₁T (SEQ ID NO: 85), где X₁₀ представляет D или N, а X₁₁ представляет H или R, и при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

Вариант осуществления 2. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность RLSYQLX₁₀FMGSENX₁₁TCVPEN (SEQ ID NO: 86), где X₁₀ представляет D или N, а X₁₁ представляет H или R, причем антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

Вариант осуществления 3. Выделенное антитело согласно варианту осуществления 2, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность LX₁₀FMGSENX₁₁T (SEQ ID NO: 85), где X₁₀ представляет D или N, а X₁₁ представляет H или R.

Вариант осуществления 4. Выделенное антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88 или SEQ ID NO: 91.

Вариант осуществления 5. Выделенное антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89 или SEQ ID NO: 92.

Вариант осуществления 6. Выделенное антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность SMX₁₂X₁₃DDX₁₄VEADVYQLX₁₅LWAGX₁₆Q (SEQ ID NO: 87), где X₁₂ представляет P или L, X₁₃ представляет I или M, X₁₄ представляет A или F, X₁₅

представляет D или H, а X₁₆ представляет Q или T.

Вариант осуществления 7. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность SMX₁₂X₁₃DDX₁₄VEADVYQLX₁₅LWAGX₁₆Q (SEQ ID NO: 87), где X₁₂ представляет P или L, X₁₃ представляет I или M, X₁₄ представляет A или F, X₁₅ представляет D или H, а X₁₆ представляет Q или T, и при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

Вариант осуществления 8. Выделенное антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90 или SEQ ID NO: 93.

Вариант осуществления 9. Выделенное антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R с константой диссоциации (K_d) менее 5×10⁻⁶ M, менее 1×10⁻⁶ M, менее 5×10⁻⁷ M, менее 1×10⁻⁷ M, менее 5×10⁻⁸ M, менее 1×10⁻⁸ M, менее 5×10⁻⁹ M, менее 1×10⁻⁹ M, менее 5×10⁻¹⁰ M, менее 1×10⁻¹⁰ M, менее 5×10⁻¹¹ M, менее 1×10⁻¹¹ M, менее 5×10⁻¹² M или менее 1×10⁻¹² M при измерении с помощью биослойной интерферометрии.

Вариант осуществления 10. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R при определении с помощью иммуноблот-анализа или биослойной интерферометрии.

Вариант осуществления 11. Выделенное антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело уменьшает связывание собачьего и/или кошачьего полипептида IL4 и/или собачьего и/или кошачьего полипептида IL13 с собачьим IL4R и/или кошачьим IL4R при измерении с помощью биослойной интерферометрии.

Вариант осуществления 12. Выделенное антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело конкурирует с моноклональным антителом клона В или клона I за связывание с собачьим IL4R или кошачьим IL4R.

Вариант осуществления 13. Выделенное антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело представляет собой моноклональное антитело.

Вариант осуществления 14. Выделенное антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело представляет

собой собачье, канинизированное, кошачье, фелинизированное или химерное антитело.

Вариант осуществления 15. Выделенное антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело представляет собой химерное антитело, содержащее одну или несколько мышинных каркасных областей вариабельной области тяжелой цепи или одну или несколько мышинных каркасных областей вариабельной области легкой цепи.

Вариант осуществления 16. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R, причем антитело содержит тяжелую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью GYTFTSYVMX₁ (SEQ ID NO: 1), где X₁ представляет Н или N;

б) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью YINPX₂NDGTFYX₃GX₄X₅X₆G (SEQ ID NO: 2), где X₂ представляет К, А или N, X₃ представляет N или А, X₄ представляет К или А, X₅ представляет F или V, а X₆ представляет К или Q, или YINPX₂NDGT (SEQ ID NO: 268), где X₂ представляет К, А или N; и

с) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью FX₇YGX₈AY (SEQ ID NO: 3), где X₇ представляет N или Y, а X₈ представляет I или F; и

при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

Вариант осуществления 17. Выделенное антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащее тяжелую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью GYTFTSYVMX₁ (SEQ ID NO: 1), где X₁ представляет Н или N;

b) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью YINPX₂NDGTFYX₃GX₄X₅X₆G (SEQ ID NO: 2), где X₂ представляет K, A или N, X₃ представляет N или A, X₄ представляет K или A, X₅ представляет F или V, а X₆ представляет K или Q, или YINPX₂NDGT (SEQ ID NO: 268), где X₂ представляет K, A или N; и

с) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью FX₇YGX₈AY (SEQ ID NO: 3), где X₇ представляет N или Y, а X₈ представляет I или F.

Вариант осуществления 18. Выделенное антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащее тяжелую цепь, содержащую:

a) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 29 или SEQ ID NO: 358;

b) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 359 или SEQ ID NO: 272; и

с) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 31.

Вариант осуществления 19. Выделенное антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащее тяжелую цепь, содержащую:

a) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 29 или SEQ ID NO: 358;

b) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 359 или SEQ ID NO: 272; и

с) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 31.

Вариант осуществления 20. Выделенное антитело, которое

связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R, причем антитело содержит легкую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью RASQEISGYLX₉ (SEQ ID NO: 4), где X₉ представляет S или A;

б) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью AASX₁₀X₁₁DX₁₂ (SEQ ID NO: 5), где X₁₀ представляет T или N, X₁₁ представляет R или L, а X₁₂ представляет S или T; и

с) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью X₁₃QYASYPWT (SEQ ID NO: 6), где X₁₃ представляет V или L; и

при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

Вариант осуществления 21. Выделенное антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащее легкую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью RASQEISGYLX₉ (SEQ ID NO: 4), где X₉ представляет S или A;

б) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью AASX₁₀X₁₁DX₁₂ (SEQ ID NO: 5), где X₁₀ представляет T или N, X₁₁ представляет R или L, а X₁₂ представляет S или T; и

с) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью X₁₃QYASYPWT (SEQ ID NO: 6), где X₁₃ представляет

V или L.

Вариант осуществления 22. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R, причем антитело содержит:

а) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью GYTFTSYVMX₁ (SEQ ID NO: 1), где X₁ представляет H или N;

б) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью YINPX₂NDGTFYX₃GX₄X₅X₆G (SEQ ID NO: 2), где X₂ представляет K, A или N, X₃ представляет N или A, X₄ представляет K или A, X₅ представляет F или V, а X₆ представляет K или Q, или YINPX₂NDGT (SEQ ID NO: 268), где X₂ представляет K, A или N; и

с) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью FX₇YGX₈AY (SEQ ID NO: 3), где X₇ представляет N или Y, а X₈ представляет I или F;

д) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью RASQEISGYLX₉ (SEQ ID NO: 4), где X₉ представляет S или A;

е) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью AASX₁₀X₁₁DX₁₂ (SEQ ID NO: 5), где X₁₀ представляет T или N, X₁₁ представляет R или L, а X₁₂ представляет S или T; и

ф) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью X₁₃QYASYPWT (SEQ ID NO: 6), где X₁₃ представляет V или L; и

при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-

полипептидом дикого типа.

Вариант осуществления 23. Выделенное антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащее легкую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 36 или SEQ ID NO: 360;

б) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 361 или SEQ ID NO: 362; и

с) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 38.

Вариант осуществления 24. Выделенное антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащее легкую цепь, содержащую:

а) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 36 или SEQ ID NO: 360;

б) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 361 или SEQ ID NO: 362; и

с) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 38.

Вариант осуществления 25. Антитело по любому из вариантов осуществления 16-24, дополнительно содержащее один или несколько элементов из (а) последовательности каркасной области 1 (HC-FR1) переменной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 32; (б) последовательности HC-FR2 SEQ ID NO: 11 или SEQ ID NO: 33; (с) последовательности HC-FR3 SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 273; (d) последовательности HC-FR4 SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 35; (е) последовательности каркасной области 1 (LC-FR1) переменной области легкой цепи SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: 39; (f) последовательности LC-FR2 SEQ ID NO: 18 или SEQ ID NO: 40; (g) последовательности LC-FR3 SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 41; или (h) последовательности LC-FR4 SEQ ID NO: 20 или SEQ ID NO: 42.

Вариант осуществления 26. Антитело по любому из предыдущих

вариантов осуществления, причем антитело содержит:

а. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 21 или SEQ ID NO: 43; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 22 или SEQ ID NO: 44; или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii); или

б. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 274 или SEQ ID NO: 363; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 275 или SEQ ID NO: 364; или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii); или

с. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 67 или SEQ ID NO: 69; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 68 или SEQ ID NO: 70; или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii).

Вариант осуществления 27. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 43,

SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 363, SEQ ID NO: 67 или SEQ ID NO: 69.

Вариант осуществления 28. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело содержит последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 364, SEQ ID NO: 68 или SEQ ID NO: 70.

Вариант осуществления 29. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело содержит:

а) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21 или SEQ ID NO: 43, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22 или SEQ ID NO: 44;

б) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 363, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 364; или

с) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 365 или SEQ ID NO: 366, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 368 или SEQ ID NO: 369.

Вариант осуществления 30. Выделенное антитело, причем антитело содержит:

а) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21 или SEQ ID NO: 43, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22 или SEQ ID NO: 44;

б) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 274 или SEQ ID NO: 363, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, SEQ ID

NO: 62, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 275 или SEQ ID NO: 364; или

с) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 365 или SEQ ID NO: 366, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 368 или SEQ ID NO: 369, и

при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

Вариант осуществления 31. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 354, и при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

Вариант осуществления 32. Выделенное антитело согласно варианту осуществления 31, причем антитело связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R с константой диссоциации (K_d) менее 5×10^{-6} М, менее 1×10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 1×10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 1×10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 1×10^{-9} М, менее 5×10^{-10} М, менее 1×10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 1×10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М или менее 1×10^{-12} М при измерении с помощью биослойной интерферометрии.

Вариант осуществления 33. Антитело согласно варианту осуществления 31 или варианту осуществления 32, причем антитело связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R при определении с помощью иммуноблот-анализа или биослойной интерферометрии.

Вариант осуществления 34. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 31-33, причем антитело уменьшает связывание собачьего и/или кошачьего полипептида IL4 и/или собачьего и/или кошачьего полипептида IL13 с собачьим IL4R и/или кошачьим IL4R при измерении с помощью биослойной интерферометрии.

Вариант осуществления 35. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 31-34, причем антитело конкурирует с моноклональным антителом М3 за связывание с собачьим IL4R или кошачьим IL4R.

Вариант осуществления 36. Выделенное антитело по любому из

вариантов осуществления 31-35, причем антитело представляет собой моноклональное антитело.

Вариант осуществления 37. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 31-36, причем антитело представляет собой собачье, канинизированное, кошачье, фелинизированное или химерное антитело.

Вариант осуществления 38. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 31-37, причем антитело представляет собой химерное антитело, содержащее одну или несколько мышинных каркасных областей вариабельной области тяжелой цепи или одну или несколько мышинных каркасных областей вариабельной области легкой цепи.

Вариант осуществления 39. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 31-38, содержащее тяжелую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 278;

б) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 279; и

с) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 280.

Вариант осуществления 40. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 31-39, содержащее легкую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 285;

б) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 286; и

с) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 287.

Вариант осуществления 41. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 31-40, дополнительно содержащее один или несколько элементов из (a) последовательности каркасной области 1 (HC-FR1) вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 281; (b) последовательности HC-FR2 SEQ ID NO: 282; (c) последовательности HC-FR3 SEQ ID NO: 283; (d) последовательности HC-FR4 SEQ ID NO: 284; (e) последовательности каркасной области 1 (LC-FR1) вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 288; (f) последовательности LC-FR2 SEQ ID NO: 289; (g) последовательности LC-FR3 SEQ ID NO: 290; или (h) последовательности LC-FR4 SEQ ID NO: 291.

Вариант осуществления 42. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 31-41, причем антитело содержит:

а. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 292; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 293; или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii); или

б. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 342 или SEQ ID NO: 343; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 344; или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii).

Вариант осуществления 43. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 31-42, причем антитело содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 342 или SEQ ID NO: 343.

Вариант осуществления 44. Выделенное антитело по любому из

вариантов осуществления 31-43, причем антитело содержит последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 293 или SEQ ID NO: 344.

Вариант осуществления 45. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 31-44, причем антитело содержит:

а) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 292, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 293; и/или

б) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 342 или SEQ ID NO: 343, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 344.

Вариант осуществления 46. Выделенное антитело, содержащее:

а) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 292, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 293; или

б) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 342 или SEQ ID NO: 343, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 344;

и при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

Вариант осуществления 47. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 355, и/или эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 356, и при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

Вариант осуществления 48. Выделенное антитело согласно варианту осуществления 47, причем антитело связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R с константой диссоциации (K_d) менее 5×10^{-6} М, менее 1×10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 1×10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 1×10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 1×10^{-9} М, менее 5×10^{-10} М, менее

1×10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 1×10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М или менее 1×10^{-12} М при измерении с помощью биослойной интерферометрии.

Вариант осуществления 49. Антитело согласно варианту осуществления 47 или варианту осуществления 48, причем антитело связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R при определении с помощью иммуноблот-анализа или биослойной интерферометрии.

Вариант осуществления 50. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 47-49, причем антитело уменьшает связывание собачьего и/или кошачьего полипептида IL4 и/или собачьего и/или кошачьего полипептида IL13 с собачьим IL4R и/или кошачьим IL4R при измерении с помощью биослойной интерферометрии.

Вариант осуществления 51. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 47-50, причем антитело конкурирует с моноклональным антителом M8 за связывание с собачьим IL4R или кошачьим IL4R.

Вариант осуществления 52. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 47-51, причем антитело представляет собой моноклональное антитело.

Вариант осуществления 53. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 47-52, причем антитело представляет собой собачье, канинизированное, кошачье, фелинизированное или химерное антитело.

Вариант осуществления 54. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 47-53, причем антитело представляет собой химерное антитело, содержащее одну или несколько мышинных каркасных областей вариабельной области тяжелой цепи или одну или несколько мышинных каркасных областей вариабельной области легкой цепи.

Вариант осуществления 55. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 47-54, содержащее тяжелую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 310;

б) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 311; и

с) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или

100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 312.

Вариант осуществления 56. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 47-55, содержащее легкую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 317;

б) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 318; и

с) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 319.

Вариант осуществления 57. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 47-56, дополнительно содержащее один или несколько элементов из (а) последовательности каркасной области 1 (HC-FR1) вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 313; (б) последовательности HC-FR2 SEQ ID NO: 314; (с) последовательности HC-FR3 SEQ ID NO: 315; (d) последовательности HC-FR4 SEQ ID NO: 316; (е) последовательности каркасной области 1 (LC-FR1) вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 320; (f) последовательности LC-FR2 SEQ ID NO: 321; (g) последовательности LC-FR3 SEQ ID NO: 322; или (h) последовательности LC-FR4 SEQ ID NO: 323.

Вариант осуществления 58. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 47-57, причем антитело содержит:

(а) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 324;

(б) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 325; или

(с) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (а), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (б).

Вариант осуществления 59. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 47-58, причем антитело содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 324.

Вариант осуществления 60. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 47-59, причем антитело содержит последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 325.

Вариант осуществления 61. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 47-60, причем антитело содержит: последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 324, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 325.

Вариант осуществления 62. Выделенное антитело, содержащее: последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 324, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 325, и при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

Вариант осуществления 63. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 357, и при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

Вариант осуществления 64. Выделенное антитело согласно варианту осуществления 63, причем антитело связывается с собачьим IL4R с константой диссоциации (K_d) менее 5×10^{-6} М, менее 1×10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 1×10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 1×10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 1×10^{-9} М, менее 5×10^{-10} М, менее 1×10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 1×10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М или менее 1×10^{-12} М при измерении с помощью биослойной интерферометрии.

Вариант осуществления 65. Антитело согласно варианту осуществления 63 или варианту осуществления 64, причем антитело связывается с собачьим IL4R при определении с помощью иммуноблот-анализа или биослойной интерферометрии.

Вариант осуществления 66. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 63-65, причем антитело уменьшает связывание собачьего полипептида IL4 и/или собачьего полипептида IL13 с собачьим IL4R при измерении с помощью биослойной интерферометрии.

Вариант осуществления 67. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 63-66, причем антитело конкурирует с моноклональным антителом M9 за связывание с собачьим IL4R.

Вариант осуществления 68. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 63-67, причем антитело представляет собой моноклональное антитело.

Вариант осуществления 69. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 63-68, причем антитело представляет собой собачье, канинизированное, кошачье, фелинизированное или химерное антитело.

Вариант осуществления 70. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 63-69, причем антитело представляет собой химерное антитело, содержащее одну или несколько мышинных каркасных областей вариабельной области тяжелой цепи или одну или несколько мышинных каркасных областей вариабельной области легкой цепи.

Вариант осуществления 71. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 63-70, содержащее тяжелую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 326 или SEQ ID NO: 407;

б) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 327; и

с) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 328.

Вариант осуществления 72. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 63-71, содержащее легкую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной

последовательностью SEQ ID NO: 333;

b) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 334; и

c) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 335.

Вариант осуществления 73. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 63-72, дополнительно содержащее один или несколько элементов из (a) последовательности каркасной области 1 (HC-FR1) вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 329; (b) последовательности HC-FR2 SEQ ID NO: 330; (c) последовательности HC-FR3 SEQ ID NO: 331; (d) последовательности HC-FR4 SEQ ID NO: 332; (e) последовательности каркасной области 1 (LC-FR1) вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 336; (f) последовательности LC-FR2 SEQ ID NO: 337; (g) последовательности LC-FR3 SEQ ID NO: 338; или (h) последовательности LC-FR4 SEQ ID NO: 339.

Вариант осуществления 74. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 63-73, причем антитело содержит:

a. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 340; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 341; или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii); или

b. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 345 или SEQ ID NO: 346; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности

с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 347 или SEQ ID NO: 408; или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii).

Вариант осуществления 75. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 63-74, причем антитело содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 340, SEQ ID NO: 345 или SEQ ID NO: 346.

Вариант осуществления 76. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 63-75, причем антитело содержит последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 341, SEQ ID NO: 347 или SEQ ID NO: 408.

Вариант осуществления 77. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 63-76, причем антитело содержит:

а) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 340, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 341; и/или

б) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 345 или SEQ ID NO: 346, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 347 или SEQ ID NO: 408.

Вариант осуществления 78. Выделенное антитело, содержащее:

а) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 340, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 341; или

б) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 345 или SEQ ID NO: 346, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 347 или SEQ ID NO: 408, и при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

Вариант осуществления 79. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R, содержащее тяжелую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 294;

б) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 295; и

с) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 296; и

при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

Вариант осуществления 80. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R, содержащее легкую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 301;

б) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 302; и

с) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 303; и

при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

Вариант осуществления 81. Выделенное антитело согласно варианту осуществления 79, содержащее легкую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 301;

b) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 302; и

c) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 303.

Вариант осуществления 82. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 79-81, причем антитело связывается с собачьим IL4R с константой диссоциации (K_d) менее 5×10^{-6} М, менее 1×10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 1×10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 1×10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 1×10^{-9} М, менее 5×10^{-10} М, менее 1×10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 1×10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М или менее 1×10^{-12} М при измерении с помощью биослойной интерферометрии.

Вариант осуществления 83. Антитело по любому из вариантов осуществления 79-82, причем антитело связывается с собачьим IL4R при определении с помощью иммуноблот-анализа или биослойной интерферометрии.

Вариант осуществления 84. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 79-83, причем антитело уменьшает связывание собачьего полипептида IL4 и/или собачьего полипептида IL13 с собачьим IL4R при измерении с помощью биослойной интерферометрии.

Вариант осуществления 85. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 79-84, причем антитело конкурирует с моноклональным антителом М5 за связывание с собачьим IL4R.

Вариант осуществления 86. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 79-85, причем антитело представляет собой моноклональное антитело.

Вариант осуществления 87. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 79-86, причем антитело представляет собой собачье, канинизированное, кошачье, фелинизированное или химерное антитело.

Вариант осуществления 88. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 79-87, причем антитело представляет собой химерное антитело, содержащее одну или несколько мышинных каркасных областей вариабельной области тяжелой цепи или одну или несколько мышинных каркасных областей вариабельной области легкой цепи.

Вариант осуществления 89. Выделенное антитело по любому из

вариантов осуществления 79-88, дополнительно содержащее один или несколько элементов из (а) последовательности каркасной области 1 (HC-FR1) вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 297; (b) последовательности HC-FR2 SEQ ID NO: 298; (c) последовательности HC-FR3 SEQ ID NO: 299; (d) последовательности HC-FR4 SEQ ID NO: 300; (e) последовательности каркасной области 1 (LC-FR1) вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 304; (f) последовательности LC-FR2 SEQ ID NO: 305; (g) последовательности LC-FR3 SEQ ID NO: 306; или (h) последовательности LC-FR4 SEQ ID NO: 307.

Вариант осуществления 90. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 79-89, причем антитело содержит:

(а) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 308;

(b) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 309; или

(с) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (а), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (b).

Вариант осуществления 91. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 79-90, причем антитело содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 308.

Вариант осуществления 92. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 79-91, причем антитело содержит последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 309.

Вариант осуществления 93. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 79-92, причем антитело содержит: последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 308, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 309.

Вариант осуществления 94. Выделенное антитело, содержащее: последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 308, и

последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 309, и при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

Вариант осуществления 95. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором вариантный Fc-полипептид IgG представляет собой вариантный Fc-полипептид собачьего IgG-A; вариантный Fc-полипептид собачьего IgG-B; вариантный Fc-полипептид IgG-C; вариантный Fc-полипептид IgG-D; вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG1a; вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG1b; или вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG2.

Вариант осуществления 96. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором вариантный Fc-полипептид IgG содержит по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с Fc-полипептидом IgG дикого типа при этом вариантный Fc-полипептид IgG имеет повышенную аффинность связывания с белком А по сравнению с Fc-полипептидом IgG дикого типа; пониженную аффинность связывания Clq по сравнению с Fc-полипептидом IgG дикого типа; и/или пониженную аффинность связывания с CD16 по сравнению с Fc-полипептидом IgG дикого типа.

Вариант осуществления 97. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором вариантный Fc-полипептид IgG содержит по меньшей мере одну модификацию аминокислоты в шарнирной области по сравнению с Fc-полипептидом IgG дикого типа при этом вариантный Fc-полипептид IgG имеет повышенную рекомбинантную выработку и/или повышенное образование шарнирных дисульфидов по сравнению с Fc-полипептидом IgG дикого типа при определении путем анализа SDS-PAGE в восстанавливающих и/или невосстанавливающих условиях.

Вариант осуществления 98. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

а) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 21, 23, 25, 80, 205 и/или 207 SEQ ID NO: 162;

б) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 5, 38, 39, 94, 97 и/или 98 SEQ ID NO: 163;

с) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении,

соответствующем положению 5, 21, 23, 24, 38, 39, 93, 97 и/или 98 SEQ ID NO: 165;

d) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 21, 23, 25, 80 и/или 207 SEQ ID NO: 167;

e) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 16 и/или 198 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 или SEQ ID NO: 206; и/или

f) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 14 и/или 16 SEQ ID NO: 207.

Вариант осуществления 99. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

a) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 21, 23, 25, 80, 205 и/или 207 SEQ ID NO: 162;

b) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 5, 38, 39, 94, 97 и/или 98 SEQ ID NO: 163;

c) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 5, 21, 23, 24, 38, 39, 93, 97 и/или 98 SEQ ID NO: 164;

d) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 21, 23, 25, 80 и/или 207 SEQ ID NO: 165;

e) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 16 и/или 198 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 или SEQ ID NO: 206; и/или

f) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 14 и/или 16 SEQ ID NO: 207.

Вариант осуществления 100. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

a) треонин в положении, соответствующем положению 21 SEQ ID NO: 162, лейцин в положении, соответствующем положению 23 SEQ ID NO: 162, аланин в положении, соответствующем положению 25 SEQ ID NO: 162, глицин в положении, соответствующем положению 80 SEQ ID NO: 162, аланин в положении, соответствующем положению 205 SEQ ID NO: 162, и/или гистидин в положении, соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 162;

b) пролин в положении, соответствующем положению 5 SEQ ID NO: 163, глицин в положении, соответствующем положению 38 SEQ ID NO: 163, аргинин в положении, соответствующем положению 39 SEQ ID NO: 163, аргинин в положении, соответствующем положению 93 SEQ ID NO: 163, изолейцин в положении, соответствующем положению 97 SEQ ID

NO: 163, и/или глицин в положении, соответствующем положению 98 SEQ ID NO: 163;

с) пролин в положении, соответствующем положению 5 SEQ ID NO: 164, треонин в положении, соответствующем положению 21 SEQ ID NO: 164, лейцин в положении, соответствующем положению 23 SEQ ID NO: 164, изолейцин в положении, соответствующем положению 24 SEQ ID NO: 164, глицин в положении, соответствующем положению 38 SEQ ID NO: 164, аргинин в положении, соответствующем положению 39 SEQ ID NO: 164, аргинин в положении, соответствующем положению 93 SEQ ID NO: 164, изолейцин в положении, соответствующем положению 97 SEQ ID NO: 164, и/или глицин в положении, соответствующем положению 98 SEQ ID NO: 164;

d) треонин в положении, соответствующем положению 21 SEQ ID NO: 165, лейцин в положении, соответствующем положению 23 SEQ ID NO: 165, аланин в положении, соответствующем положению 25 SEQ ID NO: 165, глицин в положении, соответствующем положению 80 SEQ ID NO: 165, и/или гистидин в положении, соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 165;

e) пролин в положении, соответствующем положению 16 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 или SEQ ID NO: 206, и/или аланин в положении, соответствующем положению 198 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 или SEQ ID NO: 206; и/или

f) цистеин в положении, соответствующем положению 14 SEQ ID NO: 207, и/или пролин в положении, соответствующем положению 16 SEQ ID NO: 207.

Вариант осуществления 101. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

a) треонин в положении 21 SEQ ID NO: 162, лейцин в положении 23 SEQ ID NO: 162, аланин в положении 25 SEQ ID NO: 162, глицин в положении 80 SEQ ID NO: 162, аланин в положении 205 SEQ ID NO: 162 и/или гистидин в положении 207 SEQ ID NO: 162;

b) пролин в положении 5 SEQ ID NO: 163, глицин в положении 38 SEQ ID NO: 163, аргинин в положении 39 SEQ ID NO: 163, аргинин в положении 93 SEQ ID NO: 163, изолейцин в положении 97 SEQ ID NO: 163 и/или глицин в положении 98 SEQ ID NO: 163;

с) пролин в положении 5 SEQ ID NO: 164, треонин в положении 21 SEQ ID NO: 164, лейцин в положении 23 SEQ ID NO: 164, изолейцин в положении 24 SEQ ID NO: 164, глицин в положении 38 SEQ ID NO: 164, аргинин в положении 39 SEQ ID NO: 164, аргинин в положении 93

SEQ ID NO: 164, изолейцин в положении 97 SEQ ID NO: 164 и/или глицин в положении 98 SEQ ID NO: 164;

d) треонин в положении 21 SEQ ID NO: 165, лейцин в положении 23 SEQ ID NO: 165, аланин в положении 25 SEQ ID NO: 165, глицин в положении 80 SEQ ID NO: 165 и/или гистидин в положении 207 SEQ ID NO: 165;

e) пролин в положении 16 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 или SEQ ID NO: 206, и/или аланин в положении 198 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 или SEQ ID NO: 206; и/или

f) цистеин в положении 14 SEQ ID NO: 207 и/или пролин в положении 16 SEQ ID NO: 207.

Вариант осуществления 102. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором вариантный Fc-полипептид IgG содержит область CH1, содержащую по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с областью CH1 собачьего или кошачьего IgG дикого типа, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

a) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 24 и/или положению 30 SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230 или SEQ ID NO: 237; или

b) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 24 и/или положению 29 SEQ ID NO: 238.

Вариант осуществления 103. Антитело, содержащее вариантный Fc-полипептид IgG, содержащий область CH1, содержащую по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с областью CH1 собачьего или кошачьего IgG дикого типа, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

a) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 24 и/или положению 30 SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230 или SEQ ID NO: 237; или

b) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 24 и/или положению 29 SEQ ID NO: 238; и

при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

Вариант осуществления 104. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором вариантный Fc-полипептид IgG содержит область CH1, содержащую по меньшей мере одну модификацию

аминокислоты по сравнению с областью CH1 собачьего или кошачьего IgG дикого типа, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

а) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 24 и/или положении 30 SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230 или SEQ ID NO: 237; или

б) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 24 и/или положении 29 SEQ ID NO: 238.

Вариант осуществления 105. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором вариантный Fc-полипептид IgG содержит область CH1, содержащую по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с областью CH1 собачьего или кошачьего IgG дикого типа, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

а) лейцин в положении, соответствующем положению 24, и/или аспарагин в положении, соответствующем положению 30 SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230 или SEQ ID NO: 237; или

б) лейцин в положении, соответствующем положению 24, и/или аспарагин в положении, соответствующем положению 29 SEQ ID NO: 238.

Вариант осуществления 106. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором вариантный Fc-полипептид IgG содержит область CH1, содержащую по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с областью CH1 собачьего или кошачьего IgG дикого типа, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

а) лейцин в положении 24 и/или аспарагин в положении 30 SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230 или SEQ ID NO: 237; или

б) лейцин в положении 24 и/или аспарагин в положении 29 SEQ ID NO: 238.

Вариант осуществления 107. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело содержит вариантную константную область собачьей или кошачьей легкой цепи, или дикого типа.

Вариант осуществления 108. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело содержит вариантную константную область собачьей или кошачьей легкой цепи к, или дикого типа.

Вариант осуществления 109. Антитело согласно варианту осуществления 107 или варианту осуществления 108, в котором вариантная константная область легкой цепи содержит по меньшей

мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с константной областью собачьей или кошачьей легкой цепи к дикого типа, содержащую:

а) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 11 и/или положению 22 SEQ ID NO: 235; или

б) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 11 и/или положению 22 SEQ ID NO: 241.

Вариант осуществления 110. Антитело, содержащее вариантную константную область легкой цепи, содержит по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с константной областью собачьей или кошачьей легкой цепи к дикого типа, содержащую:

а) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 11 и/или положению 22 SEQ ID NO: 235; или

б) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 11 и/или положению 22 SEQ ID NO: 241; и

при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

Вариант осуществления 111. Антитело по любому из вариантов осуществления 107-110, в котором вариантная константная область легкой цепи содержит по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с константной областью собачьей или кошачьей легкой цепи к дикого типа, содержащую:

а) аланин в положении, соответствующем положению 11, и/или аргинин в положении, соответствующем положению 22 SEQ ID NO: 235; или

б) аланин в положении, соответствующем положению 11, и/или аргинин в положении, соответствующем положению 22 SEQ ID NO: 241.

Вариант осуществления 112. Антитело по любому из вариантов осуществления 107-111, в котором вариантная константная область легкой цепи содержит по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с константной областью собачьей или кошачьей легкой цепи к дикого типа, содержащую:

а) аланин в положении 11 и/или аргинин в положении 22 SEQ ID NO: 235; или

б) аланин в положении 11 и/или аргинин в положении 22 SEQ ID NO: 241.

Вариант осуществления 113. Антитело по любому из вариантов осуществления 107-112, в котором константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 235, 236, 241 и/или 242.

Вариант осуществления 114. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело представляет собой биспецифическое антитело.

Вариант осуществления 115. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело представляет собой биспецифическое антитело, содержащее:

i) первый вариантный Fc-полипептид собачьего IgG, содержащий по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с первым Fc-полипептидом собачьего IgG дикого типа, и второй вариантный Fc-полипептид собачьего IgG, содержащий по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению со вторым Fc-полипептидом собачьего IgG дикого типа, причем:

a) первый вариантный Fc-полипептид собачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 138 SEQ ID NO: 162, положению 137 SEQ ID NO: 163, положению 137 SEQ ID NO: 165 или положению 138 SEQ ID NO: 167, и/или

b) второй вариантный Fc-полипептид собачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 138 и/или положению 140 SEQ ID NO: 162, положению 137 и/или положению 139 SEQ ID NO: 163, положению 137 и/или положению 139 SEQ ID NO: 165, или положению 138 и/или положению 140 SEQ ID NO: 167; или

ii) первый вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG, содержащий по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с первым Fc-полипептидом кошачьего IgG дикого типа, и второй вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG, содержащий по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению со вторым Fc-полипептидом кошачьего IgG дикого типа, причем:

a) первый вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 154 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207, и/или

b) второй вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 154 и/или положению 156 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207.

Вариант осуществления 116. Антитело или биспецифическое

антитело, содержащее:

i) первый вариантный Fc-полипептид собачьего IgG, содержащий по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с первым Fc-полипептидом собачьего IgG дикого типа, и второй вариантный Fc-полипептид собачьего IgG, содержащий по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению со вторым Fc-полипептидом собачьего IgG дикого типа, причем:

a) первый вариантный Fc-полипептид собачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 138 SEQ ID NO: 162, положению 137 SEQ ID NO: 163, положению 137 SEQ ID NO: 165 или положению 138 SEQ ID NO: 167, и/или

b) второй вариантный Fc-полипептид собачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 138 и/или положению 140 SEQ ID NO: 162, положению 137 и/или положению 139 SEQ ID NO: 163, положению 137 и/или положению 139 SEQ ID NO: 165, или положению 138 и/или положению 140 SEQ ID NO: 167;

ii) первый вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG, содержащий по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с первым Fc-полипептидом кошачьего IgG дикого типа, и второй вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG, содержащий по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению со вторым Fc-полипептидом кошачьего IgG дикого типа, причем:

a) первый вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 154 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207, и/или

b) второй вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 154 и/или положению 156 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207; или

iii) первый вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG, содержащий по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с первым Fc-полипептидом лошадиного IgG дикого типа, и второй вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG, содержащий по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению со вторым Fc-полипептидом лошадиного IgG дикого типа, причем:

a) первый вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 130 SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259 или SEQ ID NO: 260, и/или

б) второй вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 130 и/или положению 132 SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259 или SEQ ID NO: 260; и

при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

Вариант осуществления 117. Антитело согласно варианту осуществления 115 или варианту осуществления 116, в котором:

а) первый вариантный Fc-полипептид собачьего IgG содержит триптофан в положении, соответствующем положению 138 SEQ ID NO: 162, положению 137 SEQ ID NO: 163, положению 137 SEQ ID NO: 165 или положению 138 SEQ ID NO: 167;

б) второй вариантный Fc-полипептид собачьего IgG содержит серин в положении, соответствующем положению 138, и/или аланин в положении, соответствующем положению 140 SEQ ID NO: 162, серин в положении, соответствующем положению 137, и/или аланин в положении, соответствующем положению 139 SEQ ID NO: 163, серин в положении, соответствующем положению 137, и/или аланин в положении, соответствующем положению 139 SEQ ID NO: 165, или серин в положении, соответствующем положению 138, и/или аланин в положении, соответствующем положению 140 SEQ ID NO: 167;

с) первый вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG содержит триптофан в положении, соответствующем положению 154 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207;

д) второй вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG содержит серин в положении, соответствующем положению 154, и/или аланин в положении, соответствующем положению 156 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207;

е) первый вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG содержит триптофан в положении, соответствующем положению 130 SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259 или SEQ ID NO: 260; и/или

ф) второй вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG содержит серин в положении, соответствующем положению 130, и/или аланин в положении, соответствующем положению 132 SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID

NO: 259 или SEQ ID NO: 260.

Вариант осуществления 118. Антитело по любому из вариантов осуществления 115-117, в котором:

а) первый вариантный Fc-полипептид собачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении 138 SEQ ID NO: 162, положении 137 SEQ ID NO: 163, положении 137 SEQ ID NO: 165 или положении 138 SEQ ID NO: 167;

б) второй вариантный Fc-полипептид собачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении 138 и/или положении 140 SEQ ID NO: 162, аминокислотную замену в положении 137 и/или положении 139 SEQ ID NO: 163, аминокислотная замена в положении 137 и/или положении 139 SEQ ID NO: 165, или аминокислотную замену в положении 138 и/или положении 140 SEQ ID NO: 167;

с) первый вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении 154 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207;

д) второй вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении 154 и/или положении 156 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207;

е) первый вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG содержит аминокислотную замену в положении 130 SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259 или SEQ ID NO: 260; и/или

ф) второй вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG содержит аминокислотную замену в положении 130 и/или положении 132 SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259 или SEQ ID NO: 260.

Вариант осуществления 119. Антитело по любому из вариантов осуществления 115-118, в котором:

а) первый вариантный Fc-полипептид собачьего IgG содержит триптофан в положении 138 SEQ ID NO: 162, положении 137 SEQ ID NO: 163, положении 137 SEQ ID NO: 165 или положении 138 SEQ ID NO: 167;

б) второй вариантный Fc-полипептид собачьего IgG содержит серин в положении 138 и/или аланин в положении 140 SEQ ID NO: 162, серин в положении 137 и/или аланин в положении 139 SEQ ID NO: 163, серин в положении 137 и/или аланин в положении 139 SEQ ID NO: 165 или серин в положении 138 и/или аланин в положении 140 SEQ ID NO: 167;

с) первый вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG содержит триптофан в положении 154 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207;

d) второй вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG содержит серин в положении 154 и/или аланин в положении 156 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207;

e) первый вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG содержит триптофан в положении 130 SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259 или SEQ ID NO: 260; и/или

f) второй вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG содержит серин в положении 130 и/или аланин в положении 132 SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259 или SEQ ID NO: 260.

Вариант осуществления 120. Антитело по любому из вариантов осуществления 115-119, в котором первый Fc-полипептид IgG дикого типа и второй Fc-полипептид IgG дикого типа происходят из одного и того же подтипа IgG.

Вариант осуществления 121. Антитело по любому из вариантов осуществления 115-117, в котором первый Fc-полипептид IgG дикого типа и второй Fc-полипептид IgG дикого типа происходят из разных подтипов IgG.

Вариант осуществления 122. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором вариантный Fc-полипептид связывается с FcRn с аффинностью, большей, чем у Fc-полипептида IgG дикого типа, при измерении с помощью инструмента биослойной интерферометрии, поверхностного плазмонного резонанса или любого межбелкового взаимодействия с pH в диапазоне от приблизительно 5,0 до приблизительно 6,5, например с pH приблизительно 5,0, pH приблизительно 5,2, pH приблизительно 5,5, pH приблизительно 6,0, pH приблизительно 6,2 или pH приблизительно 6,5.

Вариант осуществления 123. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором вариантный Fc-полипептид IgG связывается с FcRn с константой диссоциации (K_d) менее 5×10^{-6} М, менее 1×10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 1×10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 1×10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 1×10^{-9} М, менее 5×10^{-10} М, менее 1×10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 1×10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М или менее 1×10^{-12} М при измерении с помощью инструмента биослойной интерферометрии, поверхностного плазмонного резонанса или любого межбелкового взаимодействия с pH в диапазоне от приблизительно 5,0

до приблизительно 6,5, например с рН приблизительно 5,0, рН приблизительно 5,5, рН приблизительно 6,0 или рН приблизительно 6,5.

Вариант осуществления 124. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело имеет увеличенное время полужизни в сыворотке по сравнению с антителом с Fc-полипептидом IgG дикого типа.

Вариант осуществления 125. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

a) тирозин или фенилаланин в положении, соответствующем положению 23 SEQ ID NO: 163;

b) тирозин в положении, соответствующем положению 82 SEQ ID NO: 163;

c) тирозин в положении, соответствующем положению 82, и гистидин в положении, соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 163;

d) тирозин в положении, соответствующем положению 82, и тирозин в положении, соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 163; или

e) тирозин в положении, соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 163.

Вариант осуществления 126. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

a) тирозин или фенилаланин в положении 23 SEQ ID NO: 163;

b) тирозин в положении 82 SEQ ID NO: 163;

c) тирозин в положении 82 и гистидин в положении 207 SEQ ID NO: 163;

d) тирозин в положении 82 и тирозин в положении 207 SEQ ID NO: 163, или

e) тирозин в положении 207 SEQ ID NO: 163.

Вариант осуществления 127. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело содержит Fc-полипептид IgG, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227,

228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 237, 238, 239, 240, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393 и/или 394.

Вариант осуществления 128. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело содержит:

(i) аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 25 или SEQ ID NO: 47; (ii) аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 26 или SEQ ID NO: 48; или (iii) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, как в (i), и последовательность легкой цепи, как в (ii);

(i) аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 51 или SEQ ID NO: 55; (ii) аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 56; или (iii) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, как в (i), и последовательность легкой цепи, как в (ii);

(i) аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 276, SEQ ID NO: 370, SEQ ID NO: 395, SEQ ID NO: 396, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 398, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 400, SEQ ID NO: 401, SEQ ID NO: 402, SEQ ID NO: 403, SEQ ID NO: 404, SEQ ID NO: 405, SEQ ID NO: 406, SEQ ID NO: 410, SEQ ID NO: 411, SEQ ID NO: 412, SEQ ID NO: 413, SEQ ID NO: 414, SEQ ID NO: 415, SEQ ID NO: 416, SEQ ID NO: 417, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 419, SEQ ID NO: 420 или SEQ ID NO: 421; (ii) аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 371; или (iii) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, как в (i), и последовательность легкой цепи, как в (ii);

(i) аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 372, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 374 или SEQ ID NO: 375; (ii) аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 378; или (iii) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, как в (i), и последовательность легкой цепи, как в (ii);

(i) аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 243; (ii) аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 244; или (iii) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, как в (i), и последовательность легкой цепи, как в (ii);

(i) аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 348 или SEQ ID NO: 349; (ii) аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 350; или (iii) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, как в (i), и последовательность легкой цепи, как в (ii); или

(i) аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 351 или SEQ ID NO: 352; (ii) аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 253; или (iii) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, как в (i), и последовательность легкой цепи, как в (ii).

Вариант осуществления 129. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R, причем антитело содержит аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 408 и/или аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 409.

Вариант осуществления 130. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело представляет собой биспецифическое антитело, которое связывается с IL4R и одним или несколькими антигенами, выбранными из IL17, IL31, TNF α , CD20, CD19, CD25, IL4, IL13, IL23, IgE, CD11 α , IL6R, α 4-интегрина, IL12, IL1 β или BlyS.

Вариант осуществления 131. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело содержит (i) аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 245; (ii) аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 246; или (iii) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, как в (i), и последовательность легкой цепи, как в (ii).

Вариант осуществления 132. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело представляет собой фрагмент антитела, такой как фрагмент Fv, scFv, Fab, Fab', F(ab')₂ или Fab'-SH.

Вариант осуществления 133. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 134. Клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту согласно варианту осуществления 133.

Вариант осуществления 135. Клетка-хозяин, которая экспрессирует антитело по любому из вариантов осуществления 1-134.

Вариант осуществления 136. Способ получения антител, включающий культивирование клеток-хозяев согласно варианту

осуществления 134 или варианту осуществления 135 и выделение антител.

Вариант осуществления 137. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из вариантов осуществления 1-132 и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 138. Способ лечения видов домашних животных с индуцированным IL4/IL13 состоянием, причем способ включает введение видам домашних животных терапевтически эффективного количества антител по любому из вариантов осуществления 1-132 или фармацевтической композиции согласно варианту осуществления 137.

Вариант осуществления 139. Способ согласно варианту осуществления 138, в котором виды домашних животных относятся к семействам псовых, кошачьих или лошадиных.

Вариант осуществления 140. Способ согласно варианту осуществления 138 или варианту осуществления 138, в котором индуцированное IL4/IL13 состояние представляет собой зуд или аллергическое состояние.

Вариант осуществления 141. Способ по любому из вариантов осуществления 138-140, в котором индуцированное IL4/IL13 состояние выбирают из атопического дерматита, аллергического дерматита, зуда, астмы, псориаза, склеродермы и экземы.

Вариант осуществления 142. Способ по любому из вариантов осуществления 138-141, причем антитело или фармацевтическую композицию вводят парентерально.

Вариант осуществления 143. Способ по любому из вариантов осуществления 138-142, причем антитело или фармацевтическую композицию вводят внутримышечно, внутривенно, интрацереброспинально, подкожно, внутриаартериально, интрасиновиально, интратекально или ингаляционно.

Вариант осуществления 144. Способ по любому из вариантов осуществления 138-143, причем способ предусматривает введение в комбинации с антителом или фармацевтической композицией ингибитора янус-киназы, ингибитора PI3K, ингибитора ERK.

Вариант осуществления 145. Способ по любому из вариантов осуществления 138-144, причем способ предусматривает введение в комбинации с антителом или фармацевтической композицией одного или нескольких антител, выбранных из антител против IL17, антител против IL31, антител против TNF α , антител против CD20, антител против CD19, антител против CD25, антител против IL4, антител

против IL13, антител против IL23, антител против IgE, антител против CD11 α , антител против IL6R, антител против α 4-интегрина, антител против IL12, антител против IL1 β и антител против BlyS.

Вариант осуществления 146. Способ уменьшения сигнальной функции IL4 и/или IL13 в клетке, причем способ включает воздействие на клетку антител по любому из вариантов осуществления 1-132 или фармацевтической композиции согласно варианту осуществления 137 в условиях, допускающих связывание антител с внеклеточным IL4 и/или IL13, уменьшая за счет этого связывание IL4 и/или IL13 с IL4R и/или уменьшая с помощью клетки сигнальную функцию IL4 и/или IL13.

Вариант осуществления 147. Способ согласно варианту осуществления 146, в котором клетку подвергают воздействию антител или фармацевтической композиции *ex vivo*.

Вариант осуществления 148. Способ согласно варианту осуществления 146, в котором клетку подвергают воздействию антител или фармацевтической композиции *in vivo*.

Вариант осуществления 149. Способ по любому из вариантов осуществления 146-148, в котором клетка представляет собой собачью клетку или кошачью клетку.

Вариант осуществления 150. Способ по любому из вариантов осуществления 146-149, причем антитело уменьшает сигнальную функцию IL4 и/или IL13 в клетке, что определяют по уменьшению фосфорилирования STAT6.

Вариант осуществления 151. Способ по любому из вариантов осуществления 146-150, в котором клетка представляет собой собачью клетку DH82.

Вариант осуществления 152. Способ обнаружения IL4R в образце видов домашних животных, включающий введение образца в контакт с антителами по любому из вариантов осуществления 1-132 или фармацевтической композицией согласно варианту осуществления 137 в условиях, допускающих связывание антител с IL4R.

Вариант осуществления 153. Способ согласно варианту осуществления 152, в котором образец представляет собой биологический образец, полученный у представителей семейства псовых или кошачьих.

Краткое описание чертежей

[0007] На фиг. 1 представлено выравнивание аминокислотных последовательностей тяжелой и легкой цепей клона В и клона I мышинных моноклональных антител.

[0008] на фиг. 2А и на фиг. 2В представлены графики анализов

конкурентного связывания эпитопов собачьего IL4R с клоном В, а затем с клоном I (фиг. 2А) и с клоном I, а затем с клоном В.

[0009] на фиг. 3А, 3В, 3С и 3D представлены графики анализов конкурентного связывания собачьего IL4R с клоном В или клоном I, а затем с собачьим IL4 (фиг. 3А); с клоном В или клоном I, а затем с собачьим IL13 (фиг. 3В); с собачьим IL4, а затем с клоном В или клоном I (фиг. 3С); и с собачьим IL13, а затем с клоном В или клоном I (фиг. 3D).

[0010] на фиг. 4А и 4В представлены иммуноблот-анализы ECD полипептидов кошачьего, лошадиного, мышинного, человеческого и собачьего IL4R, зондированных клоном I (фиг. 4А) и антителами против человеческого Fc в качестве контроля (фиг. 4В) в невосстанавливающих (-DTT, левая панель) и восстанавливающих (+DTT, правая панель) условиях.

[0011] на фиг. 5А представлена иллюстрация ECD гибридных полипептидов собачьего/человеческого IL4R, используемых для анализов картирования эпитопов собачьего IL4R. На фиг. 5В и 5С представлены иммуноблот-анализы ECD собачьего IL4R, ECD человеческого IL4R, различных ECD гибридных полипептидов собачьего/человеческого IL4R, проиллюстрированных на 5А, зондированных клоном I (фиг. 5В) и антителами против человеческого Fc в качестве контроля (фиг. 5С).

[0012] на фиг. 6А представлена иллюстрация ECD гибридных полипептидов собачьего/человеческого IL4R, используемых для дополнительных анализов картирования эпитопов собачьего IL4R. На фиг. 6В и 6С представлены иммуноблот-анализы ECD собачьего IL4R, ECD человеческого IL4R и различных ECD гибридных полипептидов собачьего/человеческого IL4R, проиллюстрированных на 6А, зондированных клоном I (фиг. 6В) и антителами против человеческого Fc в качестве контроля (фиг. 6С).

[0013] на фиг. 7А представлены ECD аланиновые мутантные полипептиды собачьего IL4R, дополнительно описанные в таблице 1, которые использовали для дополнительных анализов картирования эпитопов собачьего IL4R. На фиг. 7В и 7С представлены иммуноблот-анализы ECD человеческого IL4R, ECD собачьего IL4R и различных ECD аланиновых мутантных полипептидов собачьего IL4R, зондированных клоном I (фиг. 7В) и антителами против человеческого Fc в качестве контроля (фиг. 7С).

[0014] на фиг. 8 представлена трехмерная модель комплекса собачьего IL4, ECD собачьего IL4R и ECD собачьего IL13R. Первый

эпитоп показан стрелкой.

[0015] на фиг. 9А представлена иллюстрация ECD гибридных полипептидов собачьего/человеческого IL4R, используемых для анализов картирования эпитопов собачьего IL4R. На фиг. 9В представлен вестерн-блоттинг анализ ECD собачьего IL4R, ECD человеческого IL4R и различных ECD гибридных полипептидов собачьего/человеческого IL4R, зондированных антителами M3, M8 и M9.

[0016] на фиг. 10 представлена Biacore сенсограмма связывания собачьего FcRn при разных концентрациях (12,5, 25, 50, 100 и 200 нМ) с Fc-полипептидом собачьего IgG-B дикого типа.

[0017] на фиг. 11 представлена Biacore сенсограмма связывания собачьего FcRn при разных концентрациях (12,5, 25, 50, 100 и 200 нМ) с вариантным Fc-полипептидом L(23)Y собачьего IgG-B.

[0018] на фиг. 12 представлена Biacore сенсограмма связывания собачьего FcRn при разных концентрациях (12,5, 25, 50, 100 и 200 нМ) с вариантным Fc-полипептидом L(23)F собачьего IgG-B.

[0019] на фиг. 13 представлена Biacore сенсограмма связывания собачьего FcRn при разных концентрациях (12,5, 25, 50, 100 и 200 нМ) с вариантным Fc-полипептидом L(23)M собачьего IgG-B.

[0020] на фиг. 14 представлена Biacore сенсограмма связывания собачьего FcRn при разных концентрациях (12,5, 25, 50, 100 и 200 нМ) с вариантным Fc-полипептидом YTE собачьего IgG-B.

[0021] на фиг. 15 представлена OctetRed сенсограмма связывания химерного вариантного Fc собачьего IgG-A F00 антитела (А) и IgG-D Fc F00 антитела (В) с собачьим FcRn по сравнению со связыванием химерного вариантного Fc собачьего IgG-A без мутации Phe (С) и IgG-D Fc без мутации Phe (D).

[0022] на фиг. 16 представлены профили фармакокинетики в сыворотке для химерного вариантного собачьего IgG-A F00 антитела («IgG-A F00»; n=2) и химерного вариантного собачьего IgG-A без мутации Phe («IgG-A»; n=2) после подкожного введения крысам по 2 мг/кг.

[0023] на фиг. 17 представлена OctetRed сенсограмма связывания химерных антител с вариантным Fc собачьего IgG-B (0Y0, 0YH, 0YU или 00Y) с собачьим FcRn по сравнению со связыванием химерных антител с собачьим IgG-B дикого типа.

[0024] на фиг. 18 представлен график, показывающий процентное значение антител, нормализованных во времени, полученное в результате фармакокинетического исследования in vivo у собак, как

описано в примере 27.

ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0025] В Таблице 1 представлен перечень некоторых последовательностей, упомянутых в данном документе.

Таблица 1: Описание Последовательностей		
SEQ ID NO:	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ	ОПИСАНИЕ
1	GYTFTSYVMX ₁ где X ₁ представляет Н или N	CDR-H1
2	YINPX ₂ NDGTFYX ₃ GX ₄ X ₅ X ₆ G где X ₂ представляет K, A или N; X ₃ представляет N или A; X ₄ представляет K или A; X ₅ представляет F или V; а X ₆ представляет K или Q	CDR-H2
268	YINPX ₂ NDGT где X ₂ представляет K, A или N	Альтернативная CDR-H2
3	FX ₇ YGX ₈ AY где X ₇ представляет N или Y; а X ₈ представляет I или F	CDR-H3
4	RASQEISGYLX ₉ где X ₉ представляет S или A	CDR-L1
5	AASX ₁₀ X ₁₁ D X ₁₂ где X ₁₀ представляет T или N; X ₁₁ представляет R или L; а X ₁₂ представляет S или T	CDR-L2
6	X ₁₃ QYASYPWT где X ₁₃ представляет V или L	CDR-L3
7	GYTFTSYVMH	клон В CDR-H1
8	YINPKNDGTFYNGKFKG	клон В CDR-H2
269	YINPKNDGT	Альтернативный клон В CDR-H2
9	FNYGIAAY	клон В CDR-H3
10	EVKLEESGPELVKPGASVKMSCKAS	клон В HC-FR1

11	WVKQKPGQGLEWIG	клон В HC-FR2
12	KATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAA	клон В HC-FR3
270	FYNGKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSA VYYCAA	Альтернативный клон В HC-FR3
13	WGQGTTLVTVSS	клон В HC-FR4
14	RASQEISGYLS	клон В CDR-L1
15	AASTLDS	клон В CDR-L2
16	VQYASYPWT	клон В CDR-L3
17	DIVLTQTPSSLSASLGERVSLTCRAS	клон В LC-FR1
18	WLQQKPDGTIKRLIY	клон В LC-FR2
19	GVPKRFSGSRSGSDFSLTISSESEDFADYYC	клон В LC-FR3
20	FGGGARLEIK	клон В LC-FR4
21	EVKLEESGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVM HWVKQKPGQGLEWIGYINPKNDGTFYNGKFKGKA TLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAAFNYG IAYWGQGTTLVTVSS	клон В переменная область HC
22	IVLTQTPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLSW LQQKPDGTIKRLIYAASTLDGVPKRFSGSRSGS DFSLTISSESEDFADYYCVQYASYPWTFGGGAR LEIK	клон В переменная LC
23	MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVKLEESGPELVKPG ASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIG YINPKNDGTFYNGKFKGKATLTSDKSSSTAYMEL SSLTSEDSAVYYCAAFNYGIAYWGQGTTLVTVSS	клон В переменная область HC с лидерной последовательностью
24	METDTLLLWVLLLWVPGSTGIVLTQTPSSLSASL GERVSLTCRASQEISGYLSWLQQKPDGTIKRLIY AASTLDGVPKRFSGSRSGSDFSLTISSESEDF ADYYCVQYASYPWTFGGGARLEIK	клон В переменная LC с лидерной последовательностью
25	<u>EVKLEESGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVM</u> <u>HWVKQKPGQGLEWIGYINPKNDGTFYNGKFKGKA</u> <u>TLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAAFNYG</u> <u>IAYWGQGTTLVTVSS</u> AKTTPPSVYPLAPGSAAQTN SMVTLGCLVKGYFPEPVTVTVNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVPPSPRPSETVTCNVAHPA SSTKVDKIKVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPP	клон В HC

	KPKDVLITITLTPKVT CVVVDISKDDPEVQFSWFV DDDEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDW LNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQ VYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEW QWNGQPAENYKNTQPIMNTNGSYFVYSKLVQKS NWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK	
26	<u>IVLTQTPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLSW</u> <u>LOOKPDGTIKRLIYAASLTDSGVPKRFGSRSGS</u> <u>DFSLTISSLESEDFADYYCVQYASYPWTFGGGAR</u> <u>LEIKRADAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLN</u> NFYPKDINVKWKIDGSRQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPI VKSFNRENC	клон В LC
27	<u>MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVKLEESGPELVKPG</u> <u>ASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIG</u> <u>YINPKNDGTFYNGKFKGKATLTSDKSSSTAYMEL</u> <u>SSLTSEDSAVYYCAAFNYGIAYWGOGLTVTVSSA</u> KTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPE PVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVT VPSSPRPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCG CKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITITLTPKVT CVVVDISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTPREE QFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAF PAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDK VSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQP IMNTNGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHE GLHNHHTEKSLSHSPGK	клон В HC с лидерной последовательностью
28	<u>METDTLLLWVLLLWVPGSTGIVLTQTPSSLSASL</u> <u>GERVSLTCRASQEISGYLSWLLOOKPDGTIKRLIY</u> <u>AASTLDSGVPKRFGSRSGSDFSLTISSLESEDF</u> <u>ADYYCVQYASYPWTFGGGARLEIKRADAAPT VSI</u> FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKID GSRQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTTLTKDE YERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRENC	клон В LC с лидерной последовательностью
29	GYTFTSYVMH	клон I CDR-H1

358	GYTFTSYVMN	Альтернативный клон I CDR-H1
30	YINPNNDGTFYNGKFKG	клон I CDR-H2
271	YINPNNDGTFYNGKFQG	Альтернативный клон I CDR-H2
359	YINPNNDGTFYADSVKG	Альтернативный клон I CDR-H2
272	YINPNNDGT	Альтернативный клон I CDR-H2
31	FYYGFAY	клон I CDR-H3
32	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKAS	клон I HC-FR1
33	WVKQKPGQGLEWIG	клон I HC-FR2
34	KATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAA	клон I HC-FR3
273	FYNGKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSA VYYCAA	Альтернативный клон I HC-FR3
35	WGQGTLVTVSA	клон I HC-FR4
36	RASQEISGYLS	клон I CDR-L1
360	RASQEISGYLA	Альтернативный клон I CDR-L1
37	AASTLDS	клон I CDR-L2
361	AASTLQT	Альтернативный клон I CDR-L2
362	AASTLDT	Альтернативный клон I CDR-L2
38	LQYASYPWT	клон I CDR-L3
39	DIVLTQSPSSLSASLGERVSLTCRAS	клон I LC-FR1
40	WLQQKPDGTIKRLIY	клон I LC-FR2
41	GVPKRFGSGRSGSDFSLTISSESEDFADYYC	клон I LC-FR3
42	FGGGAKEIK	клон I LC-FR4
43	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVM HWVKQKPGQGLEWIGYINPNNDGTFYNGKFKGKA TLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAAFYYG FAYWGQGTLVTVSA	клон I переменная область HC
44	DIVLTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLS WLQQKPDGTIKRLIYAASLTDSGVPKRFGSGRSG	клон I переменная область LC

	SDFSLSISSLESEDFADYYCLQYASYPWTFGGGA KLEIK	
45	MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLQQSGPELVKPG ASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIG YINPNNDGTFYNGKFKGKATLTSDKSSSTAYMEL SSLTSEDSAVYYCAAFYYGFAYWGQGLTVTVSA	клон I варибельная область HC с лидерной последовательностью
46	METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVLTQSPSSLSAS LGERVSLTCRASQEISGYLSWLQQKPDGTIKRLI YAASTLD SGVPKRFGSGSRSGSDFSLSISSLESEDFADYYCLQYASYPWTFGGGAKLEIK	клон I варибельная область LC с лидерной последовательностью
47	<u>EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVM</u> <u>HWVKQKPGQGLEWIGYINPNNDGTFYNGKFKGKA</u> <u>TLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAAFYYG</u> <u>FAYWGQGLTVTVSAAKTPPSVYPLAPGSAAQTN</u> SMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTPSSPRPSETVTCNVAHPA SSTKVDKIKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPP KPKDVLITITLTPKVTCTVVDISKDDPEVQFSWFV DDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDW LNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQ VYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEW QWNGQPAENYKNTQPI MNTNGSYFVYSKLVNPKS NWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGK	клон I HC
48	<u>DIVLTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLS</u> <u>WLQQKPDGTIKRLIYAASTLD SGVPKRFGSGSRSG</u> <u>SDFSLSISSLESEDFADYYCLQYASYPWTFGGGA</u> <u>KLEIKRADAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASVVCFL</u> NNFYPKDINVKWKIDGSRQNGVLNSWTDQDSKD STYSMSSTLTITLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSP IVKSFNRNEC	клон I LC
49	<u>MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLQQSGPELVKPG</u> <u>ASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIG</u> <u>YINPNNDGTFYNGKFKGKATLTSDKSSSTAYMEL</u> <u>SSLTSEDSAVYYCAAFYYGFAYWGQGLTVTVSAA</u> KTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPE	клон I HC с лидерной последовательностью

	PVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVT VPSSPRPSETVTCNVAHPASSTKVDDKIVPRDCG CKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVL TITLTPKVT CVVVDISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTQPREE QFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAF PAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDK VSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQP IMNTNGSYFVYSKLVNQKSNWEAGNTFTCSVLHE GLHNHHTEKSLSHSPGK	
50	<u>METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVLTQSPSSLSAS</u> <u>LGERVSLTCRASQEISGYLSWLQOKPDGTIKRLI</u> <u>YAASTLD SGV PKRFSGSRSGSDFSLTISSESED</u> <u>FADYYCLOQYASYPWTFGGGAKLEIKRADAAPTVS</u> IFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKI DGSERQNGVLNSWTDQDSKDYMSSTLTLT KD EYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	клон I LC с лидерной последовательностью
51	<u>EVKLEESGP ELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVM</u> <u>HWVKQKPGQGLEWIGYINPKNDGTFYNGKFKGKA</u> <u>TLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAAFNYG</u> <u>IAYWGQGT LVT VSSASTTAPS VFPLAPSCGSTSG</u> STVALACLVS GYFPEPVT VSWNSGSLTSGVHTFP SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKPV PKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLG GPSVFI FPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPED PEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVS VLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTVSLTCLIKDF FPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	Химерный клон В вариабельная область НС и собачий IgG-B (Химерный В НС)
52	<u>IVLTQTPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLSW</u> <u>LOOKPDGTIKRLIYAASTLD SGV PKRFSGSRSGS</u> <u>DFSLTISSESEDFADYYCVQYASYPWTFGGGAR</u> <u>LEIKRND AQP AVYLFQPSPDQLHTGSASVVCLLN</u> SFYPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDKDST	Химерный клон В вариабельная область LC и константная область собачьей легкой цепи к

	YSLSSTLTMSSTEYLSHELYSCEITHKSLPSTLI KSFQRSECQRVD	(Химерный В LC)
53	<u>MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVKLEESGPELVKPG</u> <u>ASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIG</u> <u>YINPKNDGTFYNGKFKGKATLTSDKSSSTAYMEL</u> <u>SSLTSEDSAVYYCAAFNYGIAYWGQGLTVTVSSA</u> STTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPE PVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMV TVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKREN GRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTL LIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQ TAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQF TCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP SREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQOQ EPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQR GDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Химерный клон В вариабельная область НС и собачий IgG-B с лидерной последовательностью
54	<u>METDTLLLWVLLLWVPGSTGIVLTQTPSSLSASL</u> <u>GERVSLTCRASQEISGYLSWLQOKPDGTIKRLIY</u> <u>AASTLD SGVPKRFGSGSRSGSDFSLTISSEDEF</u> <u>ADYYCVQYASYPWTFGGGARLEIKRNDAPAVYL</u> FQPSPDQLHTGSASVVCLLNSFYPKDINVKWKVD GVIQDTGIQESVTEQDKDSTYSLSSTLTMSSTEY LSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRVD	Химерный клон В вариабельная область LC и константная область собачьей легкой цепи к с лидерной последовательностью
55	<u>EVQLQOSGPPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVM</u> <u>HWVKQKPGQGLEWIGYINPNNDGTFYNGKFKGKA</u> <u>TLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAAFYYG</u> <u>FAYWGQGLTVTVSAASTTAPSVFPLAPSCGSTSG</u> STVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFP SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLG GPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPED PEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVS VLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTVSLTCLIKDF FPPDIDVEWQSNQOQEPESKYRTTPPQLDEDGSY	Химерный клон I вариабельная область НС и собачий IgG-B (Химерный I НС)

	FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	
56	<u>DIVLTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLS</u> <u>WLQOKPDGTIKRLIYAASTLD SGV PKRFSGSRSG</u> <u>SDFSLTISSELESEDFADYYCLOQYASYPWTFGGGA</u> <u>KLEIKRND AQPAVYLFQPSPDQLHTGSASVVCLL</u> NSFYPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDKDS TYSLSSTLTMSSTEYLSHELYSCEITHKSLPSTL IKSFQRSECQRVD	Химерный клон I вариабельная область LC и константная область собачьей легкой цепи к (Химерный I LC)
57	<u>MAVLG LLLCLVTFPSCVLSEVQLQQSGPELVKPG</u> <u>ASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIG</u> <u>YINPNNDGTFYNGKFKGKATLTSDKSSSTAYMEL</u> <u>SSLTSEDSAVYYCAAFYYGFAYWGQGT LVTVSAA</u> STTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPE PVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMV TVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKREN GRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTL LIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQ TAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQF TCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP SREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQOQ EPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQ RGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Химерный клон I вариабельная область НС и собачий IgG-B с лидерной последовательностью
58	<u>METDTLLLWVLLLWVPGSTG</u> <u>DIVLTQSPSSLSAS</u> <u>LGERVSLTCRASQEISGYLSWLQOKPDGTIKRLI</u> <u>YAASTLD SGV PKRFSGSRSGSDFSLTISSELESE</u> <u>FADYYCLOQYASYPWTFGGGA</u> <u>KLEIKRND AQPAVY</u> LFQPSPDQLHTGSASVVCLLNSFYPKDINVKWKV DGVIQDTGIQESVTEQDKDSTYSLSSTLTMSSTE YLSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRVD	Химерный клон I вариабельная область LC и константная область собачьей легкой цепи к с лидерной последовательностью
59	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCKASGYTFTSYVM HWVRQAPGQGLEWVAYINPKNDGTFYNGAVKGRF TISRDNARNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCAAFNYG IAYWGQGT LVTVSS	Канинизированный клон B вариабельная область НС v1
60	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVM	Канинизированный

	HWVRQAPGQGLEWMGYINPKNDGTFYNGKFQGRV TLTADTSTSTAYMELSSLRAGDIAVYYCAAFNYG IAYWGQGTTLVTVSS	клон В переменная область HC v2
61	EIVMTQSPASLSLSQEEKVTITCRASQEISGYLS WLQQKPGGTIKRLIYAASNRTDGVPSRFSGSGSG TDFSFTISSLEPEDVAVYYCVQYASYPWTFGGGA KLEIK	Канинизированный клон В переменная область LC v1
62	DIVMTQTPLSLSVSPGETASISCRASQEISGYLS WLQQKPGGTIKRLIYAASNRTDGVPRFSGSGSG TDFTLRISRVEADDTGVYYCVQYASYPWTFGGGT KVELK	Канинизированный клон В переменная область LC v2
63	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCKASGYTFTSYVM HWVRQAPGQGLEWVAYINPNNDGTFYNGAVKGRF TISRDNARNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCAAFYYG FAYWGQGTTLVTVSS	Канинизированный клон I переменная область HC v1
64	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVM HWVRQAPGQGLEWMGYINPNNDGTFYNGKFQGRV TLTADTSTSTAYMELSSLRAGDIAVYYCAAFYYG FAYWGQGTTLVTVSS	Канинизированный клон I переменная область HC v2
274	EVQLVQSAAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVM HWVRQAPGQGLEWIGYINPNNDGTFYNGKFQGRV TLTADTSTGTTYTELSSLRAEDTAVYYCAAFYYG FAYWGQGTTLVTVSS	Канинизированный клон I переменная область HC v3
363	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVM HWVRQAPGQGLEWMGYINPNNDGTFYNGKFQGRV TLTADTSTSTAYMELSSLRAGDIAVYYCAAFYYG FAYWGQGTTLVTVSS	Канинизированный клон I переменная область HC v4
65	EIVMTQSPASLSLSQEEKVTITCRASQEISGYLS WLQQKPGGTIKRLIYAASNRTDGVPSRFSGSGSG TDFSFTISSLEPEDVAVYYCLQYASYPWTFGGGA KLEIK	Канинизированный клон I переменная область LC v1
66	DIVMTQTPLSLSVSPGETASISCRASQEISGYLS WLQQKPGGTIKRLIYAASNRTDGVPRFSGSGSG TDFTLRISRVEADDTGVYYCLQYASYPWTFGGGT KVELK	Канинизированный клон I переменная область LC v2

275	DIVMTQTPLSLSVSPGETASISCRASQEISGYLS WLQQKPDGTIKRLIYAASSTLDGVPDRFSGSGSG TDFTLRISRVEADDTGVYYCLQYASYPWTFGAGT KVELK	Канинизированный клон I переменная область LC v3
364	DIVMTQTPLSLSVSPGETASISCRASQEISGYLS WLQQKPGGTIKRLIYAASSTLDGVPDRFSGSRSG TDFTLRISRVEADDTGVYYCLQYASYPWTFGGGT KVELK	Канинизированный клон I переменная область LC v4
67	QVLLVQSGAEVRKPGASVKIFCKASGYTFTSYVM HWLRQAPAQGLEWMGYINPKNDGTFYNGKFQGR LTADTSTNTAYMELSSLRSADTAVYYCAAFNYG IAYWGQGTLLVTVSS	Фелинизированный клон B переменная область HC
68	DITMTQSPGSLAGSPGQQVTMNCRASQEISGYLS WLQQKPGGTIKRLIYAASSTLDGVPDRFSGSGSG TDFTLTISNLQAEDVASYYCVQYASYPWTFGGGT KLEIK	Фелинизированный клон B переменная область LC
69	QVLLVQSGAEVRKPGASVKIFCKASGYTFTSYVM HWLRQAPAQGLEWMGYINPNNDGTFYNGKFQGR LTADTSTNTAYMELSSLRSADTAVYYCAAFYYG FAYWGQGTLLVTVSS	Фелинизированный клон I переменная область HC v1
365	DVQLVESGGDLVKPGGSLRLTCKASGYTFTSYVM NWVRQAPKQGLQWVAYINPNNDGTFYADSVKGRF TISRDNANTLYLQMNSLKTEDTATYYCAAFYYG FAYWGQGTLLVTVSS	Фелинизированный клон I переменная область HC v2
366	DVQLVESGGDLVKPGGSLRLTCKASGYTFTSYVM HWVKQKPGQGLEWIGYINPNNDGTFYNGKFQGRF TISRDNANTLYLQMNSLKTEDTATYYCAAFYYG FAYWGQGTLLVTVSS	Фелинизированный клон I переменная область HC v3
70	DITMTQSPGSLAGSPGQQVTMNCRASQEISGYLS WLQQKPGGTIKRLIYAASSTLDGVPDRFSGSGSG TDFTLTISNLQAEDVASYYCLQYASYPWTFGGGT KLEIK	Фелинизированный клон I переменная область LC v1
367	EIQMTQSPSSLSASPGDRVTITCRASQEISGYLA WYQQKPGKVPKLLIYAASSTLTQGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSEPEDAATYYCLQYASYPWTFGQGT	Фелинизированный клон I переменная область LC v2

	KLEIK	
368	EIQMTQSPSSLSASPGDRVITITCRASQEISGYLS WLQQKPDGTIKRLIYAASLTLDGTVPSRFSGSGSG TDFTLTISSELEPEDAATYYCLQYASYPWTFGQGT KLEIK	Фелинизированный клон I переменная область LC v3
369	EITMTQSPGSLAGSPGQQVTMNCRASQEISGYLS WLQQKPDGTIKRLIYAASLTLDGTVPSRFSGSGSG TDFTLTISNLQAEDVASYYCLQYASYPWTFGQGT KLEIK	Фелинизированный клон I переменная область LC v4
71	<u>EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCKASGYTFTSYVM</u> <u>HWVRQAPGQGLEWVAYINPKNDGTFYNGAVKGRF</u> <u>TISRDNARNTLYLOMNSLRSEDTAVYYCAAFNYG</u> <u>IAYWGQGTLLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSG</u> STVALACLVSIFYPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFP SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPE <u>PLG</u> GPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDR <u>ED</u> PEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVS VLPIGHQDWLKGKQFTCR <u>V</u> NNKALPSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTVSLTCLIKDF FPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	Канинизированный клон B переменная область HC v1 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -
72	<u>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVM</u> <u>HWVRQAPGQGLEWMGYINPKNDGTFYNGKFQGRV</u> <u>TLTADTSTSTAYMELSSLRAGDIAVYYCAAFNYG</u> <u>IAYWGQGTLLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSG</u> STVALACLVSIFYPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFP SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPE <u>PLG</u> GPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDR <u>ED</u> PEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVS VLPIGHQDWLKGKQFTCR <u>V</u> NNKALPSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTVSLTCLIKDF FPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSY	Канинизированный клон B переменная область HC v2 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -

	FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	
73	<u>EIVMTQSPASLSLSQEEKVTITCRASQEIISGYLS</u> <u>WLOOKPGGTIKRLIYAASNRTDGVPSRFSGSGSG</u> <u>TDFSFTISSLEPEDVAVYYCVQYASYPWTFGGGA</u> <u>KLEIKRNDQAQPAVYLFQPSPDQLHTGSASVVCLL</u> NSFYPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDKDS TYSLSSTLTMSSTEYLSHELYSCEITHKSLPSTL IKSFQRSECQRVD	Канинизированный клон В переменная область LC v1 и константная область собачьей легкой цепи к
74	<u>DIVMTQTPLSLSVSPGETASISCRASQEIISGYLS</u> <u>WLOOKPGGTIKRLIYAASNRTDGVPDFRFSGSGSG</u> <u>TDFTLRISRVEADDTGVYYCVQYASYPWTFGGGT</u> <u>KVELKRNDQAQPAVYLFQPSPDQLHTGSASVVCLL</u> NSFYPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDKDS TYSLSSTLTMSSTEYLSHELYSCEITHKSLPSTL IKSFQRSECQRVD	Канинизированный клон В переменная область LC v2 и константная область собачьей легкой цепи к
75	<u>EVOLVESGGDLVKPGGSLRLSCKASGYTFTSYVM</u> <u>HWVRQAPGQGLEWVAYINPNNDGTFYNGAVKGRF</u> <u>TISRDNARNTLYLOMNSLRSEDTAVYYCAAFYYG</u> <u>FAYWGQGTLLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSG</u> STVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFP SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPE <u>PLG</u> GPSVFIFFPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDL <u>DRED</u> PEVQISWFDGKQMOTAKTQPREEQFNGTYRVVS VLPIGHQDWLKGKQFTC <u>RV</u> NNKALPSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTVSLTCLIKDF FPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	Канинизированный клон I переменная область HC v1 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -
76	<u>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVM</u> <u>HWVRQAPGQGLEWMGYINPNNDGTFYNGKFQGRV</u> <u>TLTADTSTSTAYMELSSLRAGDIAVYYCAAFYYG</u> <u>FAYWGQGTLLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSG</u> STVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFP	Канинизированный клон I переменная область HC v2 и вариантный собачий IgG-B

	SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPE <u>PLG</u> GPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLD <u>RED</u> PEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFNGTYRVVS VLPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNNKALPSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDF FPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	C1q -, CD16 -
276	EVQLVQSAAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVM HWVRQAPGQGLEWIGYINPNNDGTFYNGKFQGRV TLTADTSTGTTYTELSSLRAEDTAVYYCAAFYYG FAYWGQGTLLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSG STVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFP SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPE <u>PLG</u> GPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLD <u>RED</u> PEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFNGTYRVVS VLPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNNKALPSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDF FPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	Канинизированный клон I переменная область HC v3 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -
370	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVM HWVRQAPGQGLEWMGYINPNNDGTFYNGKFQGRV TLTADTSTSTAYMELSSLRAGDIAVYYCAAFYYG FAYWGQGTLLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSG STVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFP SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLG GPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPED PEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFNGTYRVVS VLPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNN <u>IGL</u> PSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDF FPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSY	Канинизированный клон I переменная область HC v4 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -

	FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	
77	<u>EIVMTQSPASLSLSQEEKVTITCRASQEISGYLS</u> <u>WLOOKPGGTIKRLLIYAASNRTDGVPSRFSGSGSG</u> <u>TDFSFTISSLEPEDVAVYYCLOQYASYPWTFGGGA</u> <u>KLEIKRNDQAQPAVYLFQPSPDQLHTGSASVVCLL</u> NSFYPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDKDS TYSLSSTLTMSSTEYLSHELYSCEITHKSLPSTL IKSFQRSECQRVD	Канинизированный клон I переменная область LC v1 и константная область собачьей легкой цепи к
78	<u>DIVMTQTPLSLSVSPGETASISCRASQEISGYLS</u> <u>WLOOKPGGTIKRLLIYAASNRTDGVDPDRFSGSGSG</u> <u>TDFTLRISRVEADDTGVYYCLOQYASYPWTFGGGT</u> <u>KVELKRNDQAQPAVYLFQPSPDQLHTGSASVVCLL</u> NSFYPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDKDS TYSLSSTLTMSSTEYLSHELYSCEITHKSLPSTL IKSFQRSECQRVD	Канинизированный клон I переменная область LC v2 и константная область собачьей легкой цепи к
277	<u>DIVMTQTPLSLSVSPGETASISCRASQEISGYLS</u> <u>WLOOKPDGTIKRLLIYAASLTDSGVPDRFSGSGSG</u> <u>TDFTLRISRVEADDTGVYYCLOQYASYPWTFGAGT</u> <u>KVELKRNDQAQPAVYLFQPSPDQLHTGSASVVCLL</u> NSFYPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDKDS TYSLSSTLTMSSTEYLSHELYSCEITHKSLPSTL IKSFQRSECQRVD	Канинизированный клон I переменная область LC v3 и константная область собачьей легкой цепи к
371	MSVPTQVLGLLLLWLTDAACDIVMTQTPLSLSVS PGETASISCRASQEISGYLSWLQKPGGTIKRLLI YAASLTDSGVPDRFSGSRSGTDFTLRISRVEADD TGYYCLOQYASYPWTFGGGTVELKRNDQAQPAVY LFQPSPDQLHTGSASVVCLLNSFYPKDINVKWKV DGVIQDTGIQESVTEQDKDSTYSLSSTLTMSSTE YLSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRVD	Канинизированный клон I переменная область LC v4 и константная область собачьей легкой цепи к
79	<u>QVLLVQSGAEVRKPGASVKIFCKASGYTFTSYVM</u> <u>HWLRQAPAQGLEWMGYINPKNDGTFYNGKFQGR</u> <u>TLTADTSTNTAYMELSSLRADTAVYYCAAFNYG</u> <u>IAYWGQGTLLVTVSSASTTASSVFPLAPSCGTTSG</u> ATVALACLVLGYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP	Фелинизированный клон B переменная область HC и вариантный кошачий IgG2 с модификацией

	SVLQASGLYSLSSMVTVPSSRWLSDTFTCNVAHR PSSTKVDKTVPKTASTIESKTGE CPKCPVPEIPG APSVFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDD SNVQITWFVDNTEMHTAKTRPREEQFNSTYRVVS VLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSAMERTISK AKGQPHEPQVYVLPPTQEELSENKVSVTCLIKGF HPPDIAVEWEITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGTY FLYSRLSVDRSHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQ KSLTQSPGK	шарнирного Cys
80	<u>QVLLVQSGAEVRKPGASVKIFCKASGYTFTSYVM</u> <u>HWLRQAPAOGLEWMGYINPKNDGTFYNGKFOGRL</u> <u>TLTADTSTNTAYMELSSLRSADTAVYYCAAFNYG</u> <u>IAYWGOGTLVTVSSASTTASSVFPLAPSCGTTSG</u> ATVALACLVLGYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP SVLQASGLYSLSSMVTVPSSRWLSDTFTCNVAHR PSSTKVDKTV RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLG GPS SVFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDD SNVQITWFVDNTEMHTAKTRPREEQFNSTYRVVS VLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSAMERTISK AKGQPHEPQVYVLPPTQEELSENKVSVTCLIKGF HPPDIAVEWEITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGTY FLYSRLSVDRSHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQ KSLTQSPGK	Фелинизированный клон В переменная область HC и вариантный кошачий IgG2 с шарниром кошачьего IgG1
81	<u>DITMTQSPGSLAGSPGQQVTMNCRASQEISGYLS</u> <u>WLOQKPGGTIKRLIYAASLTDSGVPDRFSGSGSG</u> <u>TDFTLTISNLAEDVASYYCVQYASYPWTFGGGT</u> <u>KLEIKRSDAQPSVFLFQPSLDELHTGSASIVCIL</u> NDFYPKEVNVKWKVDGVVQNKGIQESTTEQNSKD STYLSSTLTMSSTEYQSHEKFSCEVTHKSLAST LVKSFNRSECQRE	Фелинизированный клон В переменная область LC и константная область кошачьей легкой цепи к
82	<u>QVLLVQSGAEVRKPGASVKIFCKASGYTFTSYVM</u> <u>HWLRQAPAOGLEWMGYINPNNDGTFYNGKFOGRL</u> <u>TLTADTSTNTAYMELSSLRSADTAVYYCAAFYYG</u> <u>FAYWGOGTLVTVSSASTTASSVFPLAPSCGTTSG</u> ATVALACLVLGYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP	Фелинизированный клон I переменная область HC v1 и вариантный кошачий IgG2 с модификацией

	SVLQASGLYSLSSMVTVPSSRWLSDTFTCNVAHR PSSTKVDKTVPKTASTIESKTGE <u>C</u> PKCPVPEIPG APSVFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDD SNVQITWFVDNTEMHTAKTRPREEQFNSTYRVVS VLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSAMERTISK AKGQPHEPQVYVLPPTQEELSENKVSVTCLIKGF HPPDIAVEWEITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGTY FLYSRLSVDRSHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQ KSLTQSPGK	шарнирного Cys
372	<u>DVQLVESGGDLVKPGGSLRLTCKASGYTFTSYVM</u> <u>NWVRQAPKQGLQWVAYINPNNDGTFYADSVKGRF</u> <u>TISRDNANKNTLYLOMNSLKTEDTATYYCAAFYYG</u> <u>FAYWGQGTLLVTVSSASTTASSVFPLAPSCGTTSG</u> ATVALACLVLGYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP SVLQASGLYSLSSMVTVPSSRWLSDTFTCNVAHR PSSTKVDKTVPKTASTIESKTGE <u>C</u> PKCPVPEIPG APSVFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDD SNVQITWFVDNTEMHTAKTRPREEQFNSTYRVVS VLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSAMERTISK AKGQPHEPQVYVLPPTQEELSENKVSVTCLIKGF HPPDIAVEWEITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGTY FLYSRLSVDRSHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQ KSLTQSPGK	Фелинизированный клон I переменная область HC v2 и вариантный кошачий IgG2 с модификацией шарнирного Cys
373	<u>DVQLVESGGDLVKPGGSLRLTCKASGYTFTSYVM</u> <u>HWVKQKPGQGLEWIGYINPNNDGTFYNGKFKGRF</u> <u>TISRDNANKNTLYLOMNSLKTEDTATYYCAAFYYG</u> <u>FAYWGQGTLLVTVSSASTTASSVFPLAPSCGTTSG</u> ATVALACLVLGYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP SVLQASGLYSLSSMVTVPSSRWLSDTFTCNVAHR PSSTKVDKTVPKTASTIESKTGE <u>C</u> PKCPVPEIPG APSVFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDD SNVQITWFVDNTEMHTAKTRPREEQFNSTYRVVS VLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSAMERTISK AKGQPHEPQVYVLPPTQEELSENKVSVTCLIKGF HPPDIAVEWEITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGTY	Фелинизированный клон I переменная область HC v3 и вариантный кошачий IgG2 с модификацией шарнирного Cys

	FLYSRLSVDRSHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQ KSLTQSPGK	
83	<u>QVLLVQSGAEVRKPGASVKIFCKASGYTFTSYVM</u> <u>HWLRQAPAQGLEWMGYINPNNDGTFYNGKFQGR</u> <u>TLTADTSTNTAYMELSSLRADTAVYYCAAFYYG</u> FAYWGQGTLLTVSSASTTASSVFPLAPSCGTTSG ATVALACLVLGYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP SVLQASGLYSLSSMVTVPSSRWLSDTFTCNVAHR PSSTKVDKTV RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLG GPS VFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDD SNVQITWFVDNTEMHTAKTRPREEQFNSTYRVVS VLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSAMERTISK AKGQPHEPQVYVLPPTQEELSENKVSVTCLIKGF HPPDIAVEWEITGQPEPENNYQTTPQLDSDGTY FLYSRLSVDRSHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQ KSLTQSPGK	Фелинизированный клон I переменная область HC v1 и вариантный кошачий IgG2 с шарниром кошачьего IgG1
374	<u>DVQLVESGGDLVKPGGSLRLTCKASGYTFTSYVM</u> <u>NWVRQAPKQGLQWVAYINPNNDGTFYADSVKGRF</u> <u>TISRDNANTLYLQMNSLKTEDTATYYCAAFYYG</u> FAYWGQGTLLTVSSASTTASSVFPLAPSCGTTSG ATVALACLVLGYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP SVLQASGLYSLSSMVTVPSSRWLSDTFTCNVAHR PSSTKVDKTV RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLG GPS VFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDD SNVQITWFVDNTEMHTAKTRPREEQFNSTYRVVS VLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSAMERTISK AKGQPHEPQVYVLPPTQEELSENKVSVTCLIKGF HPPDIAVEWEITGQPEPENNYQTTPQLDSDGTY FLYSRLSVDRSHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQ KSLTQSPGK	Фелинизированный клон I переменная область HC v2 и вариантный кошачий IgG2 с шарниром кошачьего IgG1
375	<u>DVQLVESGGDLVKPGGSLRLTCKASGYTFTSYVM</u> <u>HWVKQKPGQGLEWIGYINPNNDGTFYNGKFKGRF</u> <u>TISRDNANTLYLQMNSLKTEDTATYYCAAFYYG</u> FAYWGQGTLLTVSSASTTASSVFPLAPSCGTTSG ATVALACLVLGYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP	Фелинизированный клон I переменная область HC v3 и вариантный кошачий IgG2 с шарниром

	SVLQASGLYSLSSMVTVPSSRWLSDTFTCNVAHR PSSTKVDKTV RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLG GPS VFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDD SNVQITWFVDNTEMHTAKTRPREEQFNSTYRVVS VLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSAMERTISK AKGQPHEPQVYVLPPTQEELSENKVSVTCLIKGF HPPDIAVEWEITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGTY FLYSRLSVDRSHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQ KSLTQSPGK	кошачьего IgG1
84	<u>DITMTQSPGSLAGSPGQQVTMNCRASQEISGYLS</u> <u>WLQOKPGGTIKRLIYAASLTDSGVPDRFSGSGSG</u> <u>TDFTLTISNLOAEDVASYYCLOYASYPWTFGGGT</u> <u>KLEIKRSDAQPSVFLFQPSLDELHTGSASIVCIL</u> NDFYPKEVNVKWKVDGVVQNKGIQESTTEQNSKD STYSLSSTLTMSSTEYQSHEKFSCEVTHKSLAST LVKSFNRESECQRE	Фелинизированный клон I переменная область LC v1 и константная область кошачьей легкой цепи к
376	EIQMTQSPSSLSASPGDRVTITCRASQEISGYLA WYQQKPGKVPKLLIYAASLTQGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSELEPEDAATYYCLQYASYPWTFGQGT KLEIKRSDAQPSVFLFQPSLDELHTGSASIVCIL NDFYPKEVNVKWKVDGVVQNKGIQESTTEQNSKD STYSLSSTLTMSSTEYQSHEKFSCEVTHKSLAST LVKSFNRESECQRE	Фелинизированный клон I переменная область LC v2 и константная область кошачьей легкой цепи к
377	EIQMTQSPSSLSASPGDRVTITCRASQEISGYLS WLQOKPDGTIKRLIYAASLTDTGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSELEPEDAATYYCLQYASYPWTFGQGT KLEIKRSDAQPSVFLFQPSLDELHTGSASIVCIL NDFYPKEVNVKWKVDGVVQNKGIQESTTEQNSKD STYSLSSTLTMSSTEYQSHEKFSCEVTHKSLAST LVKSFNRESECQRE	Фелинизированный клон I переменная область LC v3 и константная область кошачьей легкой цепи к
378	EITMTQSPGSLAGSPGQQVTMNCRASQEISGYLS WLQOKPDGTIKRLIYAASLTDSGVPDRFSGSGSG TDFTLTISNLOAEDVASYYCLQYASYPWTFGQGT KLEIKRSDAQPSVFLFQPSLDELHTGSASIVCIL NDFYPKEVNVKWKVDGVVQNKGIQESTTEQNSKD	Фелинизированный клон I переменная область LC v4 и константная область кошачьей легкой цепи

	STYLSSTLTMSSTEYQSHEKFSCEVTHKSLAST LVKSFNRSECQRE	к
85	LX ₁₀ FMGSEN X ₁₁ T где X ₁₀ представляет D или N, а X ₁₁ представляет H или R	Эпитоп 1 IL4R (минимальная последовательность)
86	RLSYQLX ₁₀ FMGSEN X ₁₁ TCVPEN где X ₁₀ представляет D или N, а X ₁₁ представляет H или R	Эпитоп 1 IL4R (расширенная последовательность)
87	SMX ₁₂ X ₁₃ DDX ₁₄ VEADVYQLX ₁₅ LWAGX ₁₆ Q где X ₁₂ представляет P или L, X ₁₃ представляет I или M, X ₁₄ представляет A или F, X ₁₅ представляет D или H, а X ₁₆ представляет Q или T	Эпитоп 2 IL4R
88	LDFMGSENHT	Эпитоп 1 собачьего IL4R (минимальная последовательность)
89	RLSYQLDFMGSENHTCVPEN	Эпитоп 1 собачьего IL4R (расширенная последовательность)
90	SMPIDDAVEADVYQLDLWAGQQ	Эпитоп 2 собачьего IL4R
91	LNFMGSENRT	Эпитоп 1 кошачьего IL4R (минимальная последовательность)
92	RLSYQLNFMGSENRTCVPEN	Эпитоп 1 кошачьего IL4R (расширенная последовательность)
93	SMLMDDFVEADVYQLHLWAGTQ	Эпитоп 2 кошачьего IL4R
94	MGRLCSGLTFFVSVCLVLVWVASSGSVKVLHEPSC FSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSYQLDFMG SENHTCVPENREDSVVCVCSMPIDDAVEADVYQLD	Собачий IL4R Эталонная последовательность

	LWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNIS HTWLLMWTNPYPYPTENHLHSELTVMVNSNDNDPE DFKVYNVTYMGPTLRRLAASTLKSGASYSARVRAW AQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEPWEQHLPLGVSI SCLVILAICLSCYFSIIKIKKGWWDQIPNPAHSP LVAIVIQDSQVSLWGKRSRGQEPACPHWKTCLT KLLPCLLEHGLGREEESPKTAKNGPLQGPGKPAW CPVEVSKTILWPESISVVCVELSEAPVDNEEEE EVEEDKRSLCPSLEGSGGSFQEGREGIVARLTES LFLDLLGGENGFCPQGLEESCLPPPSGSGVGAQM PWAQFPFRAGPRAAPEGPEQPRRPESALQASPTQS AGSSAFPEPPPVTNDNPAYRSFGSFLGQSSDPGD GDSDPDELADRPGEADPGIPSAQPPEPPAALQPE PESWEQILRQSVLQHRAAPAPGPGPGSGYREFTC AVKQGSAPDAGGPGFGPSGEAGYKAFCSLLPGGA TCPGTSNGEAGSGEGGYKPFQSLTPGCPGAPTPV PVPLFTFGLDTEPPGSPQDSLGAAGSSPEHLGVEP AGKEEDSRKTLLAPEQATDPLRDDLASSIVYSAL TCHLCGHLKQWHDQEERGKAHIVPSPCCGCCCGD RSSLLLSPLRAPNVLPGGVLLASLSPASLVPSG VSKEGKSSPFSQPASSSAQSSSQTPKKLAVLSTE PTCMSAS	NCBI: XP_0139700003.1 изоформа X1 субъединицы альфа рецептора интерлейкина-4 [Canis lupus familiaris]
95	MGR LCSGLTFPVSLILMWAAGSGSVKVLRAPTC FSDYFSTSVQCWNMDAPTNCSAELRLSYQLNFMG SENRTCVPENGEAACAACSMMLDDFVEADVQLH LWAGTQLLWSGSFKPSSHVKPRAPGNLTVHPNVS HTWLLRWSNPYPYPENHLHAELTYMVNISSEDDPT DSRIYNVTYMGPTLRVAASTLTSGASYSARVRAW AQSYNSTWSEWSPSTKWLNHYPWEQHLPLGVSI SCLVILAVCLSCYLSVIKIKKEWWDQIPNPAHSH LVAIVIQDPQVSLWGKRSRGQEPACSHWKTCLR KLLPCLLEHGMRKEDPSKIARNGPSQGS GKSAW CPVEVSKTILWPESISVVRCELLEAPVESEEEE EEEEEDKGSFCPSPVNLEDSFQEGREGIAARLTE SLFMDLLGVEKGGFGPQGSLESWFPPPSGSAGAQ	Кошачий IL4R Эталонная последовательность NCBI: XP_023102076.1 Субъединица альфа рецептора интерлейкина-4 [Felis catus]

	MPWAEFFPGPGPQEAS PQGKEQPFDP RSDPLATLP QSPASPTFPETPPVVTDNPAYRSFGTFQGRSSGP GECDSGPELAGRLGEADPGIPAAPQPSEPPSALQ PEAETWEQILRQRVLQHRGAPAPAPGSGYREFVC AVRQGSTQDSRVGDFGPSEEAGYKAFSSLLTSGA VCPETSGGEAGSGDGGYKPFQSLTPGCPGAPAPV PVPLFTFGLDAEPHCPQDSPLPGSSPEPAGKAQ DSHKTPPAPEQAADPLRDDLASGIVYSALTCHLC GHLKQCHGQEEGGEAHPVASPCCGCCCGDRSSPL VSPLRAPDPLPGGVPLEASLSPASPAPLAVSEEG PPSLCFQPALSHAHSSSQTPKKVAMLSPEPTCTM AS	
96	MGCLCPGLTLPVSCILVWAAAGSGSVKVLRLTAC FSDYISASTCEWKMDRPTNCSAQLRLSYQLNDEF SDNLTCIPENREDEVCCVCRMLMDNIVSEDEVYELD LWAGNQLLWNSSFKPSRHVKPRAPQNLTVHAISH TWLLTWSNPYPLKNHLWSELTYLVNISKEDDPTD FKIYNVTYMDPTLRVTASTLKSRATYSARVKARA QNYNSTWSEWSPSTTWHNYEQPLEQRLPLGVSI SCVVILAICLSCYFSIIKIKKEWWDQIPNPAHSP LVAIVLQDSQVSLWGKQSRGQEPACPRWKTCLT KLLPCLLEHGLQKEEDSSKTVRNGPFQSPGKSAW HTVEVNHTILRPEIISVPCVELCEAQVESEEEE VEEDRGSGFCPSPESSSGGFQEGREGVAARLTESL FLGLLGAENGALGESCLLPPLGSAHMPWARISSA GPQEAASQGEEQPLNPESNPLATLTQSPGSLAFT EAPAVVADNPAYRSFSNSLSQPRGPGELSDPQL AEHLGQVDPSIPSAPQPSEPPTALQPEPETWEQM LRQSVLQQGAAPAPASAPTGGYREFAQVVKQGGG AAGSGPSGEAGYKAFSSLLAGSAVCPGQSGVEAS SGEGGYRPYESPDPGAPAPVPVPLFTFGLDVEPP HSPQNSLLPGGSPELPGPEPTVKGEDPRKPLLSA QQATDSLRDDLGSIVYSALTCHLCGHLKQCHGQ EEHGEAHTVASPCCGCCCGDRSSPPVSPVRALDP PPGGVPLEAGLSLASLGSGLSEERKPSLFFQPA	Лошадиный IL4R Эталонная последовательность NCBI : NP_001075243.1 предшественник субъединицы альфа рецептора интерлейкина-4 [Equus caballus]

	PGNAQSSSQTPPLTVAMLSTGPTCTSAS	
97	MGRLLCTKFLTSVGCLILLLVLTGSGSIKVLGEPTC FSDYIRTSTCEWFLDSAVDCSSQLCLHYRLMFFE FSENLTICIPRNSASTVVCVCHMEMNRPVQSDRYQM ELWAEHRQLWQGSFSPSGNVKPLAPDNLTLHTNV SDEWLLTWNLYPSNNLLYKDLISMVNISREDNP AEFIVYNVTYKEPRLSFPINILMSGVYYTARVRV RSQILTGTWSEWSPSITWYNHFQLPLIQRLPLGV TISCLCIPFLFCIFYFSITKIKKIWWQDIPTPAR SPLVAIIIIQDAQVPLWDKQTRSQUESTKYPHWKTC LDKLLPCLLKHRVKKKTDFFPKAAPTKSLQSPGKA GWCPMEVSRITVLWPENVSVSVVRCMELFEAPVQN VEEEDEIVKEDLSMSPENSGGCGFQESQADIMA RLTENLFSDDLLEAENGGLGQSALAESCSPSPSGS GQASVSWACLPMGPSEEATCQVTEQPSHPGPLSG SPAQSAPTLACTQVPLVLADNPAYRSFSDCCSPA PNPGELAPEQQQADHLEEEEPSPADPHSSGPPM QPVESWEQILHMSVLQHGAAGSTPAPAGGYQEF VQAVKQGAAQDPGVPGVRPSGDPGYKAFSSLLSS NGIRGDTAAAGTDDGHGGYKPFQNPVPNQSPSSV PLFTFGLDTELSPSPLNSDPPKSPPECLGLELGL KGGDWVKAPPPADQVPKPFGDDLGFIVYSSLTC HLCGHLKQHHSQEEGGQSPIVASPGCGCCYDDRS PSLGSLSGALESCPEGIPPEANLMSAPKTPSNLS GEGKGPVHSPVPSQTTEVPVVGALGIAVS	Мышиный IL4R Эталонная последовательность NCBI: NP_001008700.1 предшественник изоформы 1 субъединицы альфа рецептора интерлейкина-4 [Mus musculus]
98	MGWLCSGLLFPVSVCLVLLQVASSGNMKVLQEPTC VSDYMSISTCEWKMNNGPTNCSTELRLLYQLVFL SEAHTCIPENNGGAGCVCHLLMDDVVSADNYTLD LWAGQQLLWKGSFKPSEHVKPRAPGNLTVHTNVS DTLLLTWSNPYPDPNYLYNHLTYAVNIWSENDPA DFRIYNVTYLEPSLRIAASTLKSGISYRARVRAW AQCYNTTWSEWSPSTKWHNSYREPFEQHLLLGVS VSCIVILAVCLLCYVSITKIKKEWWDQIPNPARS RLVAIIIIQDAQGSQWEKRSRGQEPKCPHWNCL TKLLPCFLEHNMKRDEDPHKAKEMPFQSGSKSA	Человеческий IL4R Эталонная последовательность NCBI: NP_000409.1 предшественник изоформы субъединицы альфа рецептора интерлейкина-4 [Homo sapiens]

	WCPVEISKTVLWPESISVVRVELFEAPVECEEE EEVEEEKGSFCASPESRRDDFQEGREGIVARLTE SLFLDLLGEENGFCQQDMGESCLLPSPGSTSAH MPWDEFFPSAGPKEAPPWGKEQPLHLEPSPPASPT QSPDNLCTCTETPLVIAGNPAYRSFSNSLSQSPCP RELGPDPLLARHLEEEVEPEMPCVPQLSEPTTVPQ PEPETWEQILRRNVLQHGAAAAPVSAPTSGYQEF VHAVEQGGTQASAVVGLGPPGEAGYKAFSSLLAS SAVSPEKCGFGASSGEEGYKPFQDLIPGCPGDPA PVPVPLFTFGLDREPPRSPQSSHLPPSSPEHLGL EPGEKVEDMPKPPLPQEQATDPLVDSLGSIVYS ALTCHLCGHLKQCHGQEDGGQTPVMASPCCGCCC GDRSSPPTTPLRAPDPSPGGVPLEASLCPASLAP SGISEKSKSSSSSFHPAPGNAQSSSQTPKIVNFVS VGPTYMRVS	
99	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQCWKMDHPTNCSAE LRLSYQLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPID DAVEADVYQLDLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRT PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPPTENHLHSELT MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRRLAASLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYE	Собачий IL4R_ECD
100	GSVKVLRAPTCFSDYFSTSVQWNMDAPTNCSE LRLSYQLNFMGSENRTCVPENGEGAACACSMMLD DFVEADVYQLHLWAGTQLLWSGSFKPSSHVKPRA PGNLTVHPNVSHTWLLRWSNPYPPTENHLHAELTY MVNISSEDDPTDSRIYNVTYMGPTLRVAASLTS GASYSARVRAWAQSYNSTWSEWSPSTKWLNHYE	Кошачий IL4R_ECD
101	VKVLRLTACFSDYISASTCEWKMDRPTNCSAQLR LSYQLNDEFSDNLTCIPENREDEVVCVRMLMDNI VSEDVYELDLWAGNQLLWNSSFKPSRHVKPRAPQ NLTVHAISHTWLLTWSNPYPLKNHLWSELTYLVN ISKEDDPTDFKIYNVTYMDPTLRVTASTLKSRA YSARVKARAQNYNSTWSEWSPSTTWHNYEOPLE QR	Лошадиный IL4R_ECD
102	IKVLGEPTCFSDYIRTSTCEWFLDSAVIDCSSQLC	Мышиный IL4R_ECD

	LHYRLMFFFEFSENLTICIPRNSASTVVCVCHMEMNR PVQSDRYQMELWAEHRQLWQGSFSPSGNVKPLAP DNLTHTNVSDWLLTWNLYPSNNLLYKDLISM VNISREDNPAEFIVYNVTYKEPRLSFPINILMSG VYYTARVRVRSQILTGTWSEWSPSITWYNHFQLP LIQRLPLGVTISCLCIPLFCYFSITKIKKIW	
103	GNMKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMGPTNCSTE LRLLYQLVFLLEAHTCIPENNGGAGCVCHLLMD DVVSADNYTLDLWAGQQLLWKGSFKPSEHVKPRA PGNLTVHTNVSDTLLLTWSNPYPDPNYLYNHLTY AVNIWSENDPADFRIYNVTYLEPSLRIAASTLKS GISYRARVRAWAQCYNNTWSEWSPSTKWHNSYRE PFEQH	Человеческий IL4R_ECD
104	MGRLCSGLTFFVSCVLVWVASSGSVKVLHEPSC FSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSYQLDFMG SENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVQLD LWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNIS HTWLLMWTNPYPPTENHLHSELYMVNVSNDNDPE DFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAW AQTYNSTWSDWSPSTTWNLYYEPWEQHLPLGVSI SCLVILAICLSCYFSIIKIKKGWWDQIPNPAHSP LVAIVIQDSQVSLWGKRSRGQEPKCPHWKTCLT KLLPCLLEHGLGREEESPKTAKNGPLQGPCKPAW CPVEVSKTILWPESISVVQCVELSEAPVDNEEEE EVEEDKRSLCPSLEGSGGSFQEGREGIVARLTES LFLDLLGGENGFCPQGLEESCLPPPSGSGVGAQM PWAQFPFRAGPRAAPEGPEQPRRPESALQASPTQS AGSSAFPEPPPVTDNPAYRSFGSFLGQSSDPGD GDSDPELADRPGEADPGIPSAPQPPEPPAALQPE PESWEQILRQSVLQHRAAPAPGPGPGSGYREFTC AVKQGSAPDAGGPGFGPSGEAGYKAFCSLLPGGA TCPGTSGGEAGSGEGGYKPFQSLTPGCPGAPTPV PVPLFTFGLDTEPPGSPQDSLGAAGSSPEHLGVEP AGKEEDSRKTLLAPEQATDPLRDDLIASSIVYSAL TCHLCGHLKQWHDQEERGKAHIVSPCCGCCCGD	Собачий IL4R_C-FLAG с лидерной последовательностью

	RSSLLLSPLRAPNVLPGGVLLLEASLSPASLVPSG VSKEGKSSPFSQPASSSAQSSSQTPKKLAVLSTE PTCMSASGSGSDYKDDDDK	
105	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQCWKMDHPTNCSAE LRLSYQLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPID DAVEADVYQLDLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRT PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPPTENHLHSELT MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEP WEQHPLPLGVSISCLVILAICLSCYFSIIKIKKGW WDQIPNPAHSPLVAIVIQDSQVSLWGKRSRGQEP AKCPHWKTCLTKLLPCLLEHGLGREEESPKTAKN GPLQGPCKPAWCPVEVSKTILWPESISVVCVEL SEAPVDNEEEEEVEEDKRSCLPSLEGSGGSFQEG REGIVARLTESLFLDLLGGENGFCPQGLEESCL PPPSGSGVAQMPWAQFPRAGPRAAPEGPEQPRRP ESALQASPTQSAGSSAFPEPPPVVTDNPAYRSFG SFLGQSSDPGDGSDPELADRPGEADPGIPSAPQ PPEPPAALQPEPESWEQILRQSVLQHRAAPAPGP GPGSGYREFTCAVKQGSAPDAGGPGFGPSGEAGY KAFCSLLPGGATCPGTSGGEAGSGEGGYKPFQSL TPGCPGAPTPVPVPLFTFGLDTEPPGSPQDSLGA GSSPEHLGVEPAGKEEDSRKTLLAPEQATDPLRD DLASSIVYSALTCHLCGHLKQWHDQEERGKAHIV PSPCCGCCCGDRSSLLLSPLRAPNVLPGGVLL EASLSPASLVPSGVSKEGKSSPFSQPASSSAQSSSQ TPKKLAVLSTEPTCMSASGSGSDYKDDDDK	Собачий IL4R_C-FLAG
106	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC SGSVKVLHEPSC FSDYISTSVQCWKMDHPTNCSAE LRLSYQLDFMG SENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQLD LWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNIS HTWLLMWTNPYPPTENHLHSELT YMVNVSNDNDPE DFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAW AQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEP GSGSHHHHHH	Собачий IL4R-ECD_C- His6 с лидерной последовательностью
107	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQCWKMDHPTNCSAE	Собачий IL4R-ECD_C-

	LRLSYQLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSPID DAVEADVYQLDLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRT PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPTENHLHSELT MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEP <u>GSGSHHHHHH</u>	His6
108	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC SGSVKVLHEPSC FSDYISTSVQCWKMDHPTNCSAELRLSYQLDFMG SENHTCVPENREDSVCVCSPIDDAVEADVYQLD LWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNIS HTWLLMWTNPYPTENHLHSELT YMVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEP <u>G</u> SENLYFQGPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHHHHH	Собачий IL4R-ECD_C-HuFc_His6 с лидерной последовательностью
109	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQCWKMDHPTNCSAE LRLSYQLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSPID DAVEADVYQLDLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRT PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPTENHLHSELT MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEP <u>G</u> SENLYFQGPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHHHHH	Собачий IL4R-ECD_C-HuFc_His6
110	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC SGSVKVLRAPTCF	Кошачий IL4R-ECD_C-

	SDYFSTSVQCWNMDAPTNCSELRSLSYQLNFMGS ENRTCVPENGEAAGACACSMMLDDFVEADVYQLHL WAGTQLLWSGSFKPSSHVKPRAPGNLTVHPNVSH TWLLRWSNPYPPEHLHAELTYMVNISSEDDPTD SRIYNVTYMGPTLRVAASTLTSGASYSARVRAWA QSYNSTWSDWSPSTTWLNYYEGSENLYFQGPCKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHHHHH	HuFc_His6 с лидерной последовательностью
111	GSVKVLRAPTCFSDYFSTSVQCWNMDAPTNCSE LRSLSYQLNFMGSSENRTCVPENGEAAGACACSM LMDDFVEADVYQLHLWAGTQLLWSGSFKPSSHVKP RAGNLTVHPNVSHTWLLRWSNPYPPEHLHAELTY MVNISSEDDPTDSRIYNVTYMGPTLRVAASTLT SGASYSARVRAWAQSYNSTWSDWSPSTTWLNYYE GSENLYFQGPCKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG KHHHHHHH	Кошачий IL4R-ECD_C- HuFc_His6
112	MPSSVSWGILLLAGLCLVPVSLAVKVLRLTACF SDYISASTCEWKMDRPTNCSELRSLSYQLNDEF SDNLTICIPENREDEVCRMLMDNIVSEDEVYELDL WAGNQLLWNSSFKPSRHVKPRAPQNLTVHAISHT WLLTWSNPYPLKNHLWSELTYLVNISKEDDPTDF KIYNVTYMDPTLRVTASTLKSRATYSARVKARAQ NYNSTWSEWSPSTTWHNYYEQPLEQRGGGSGGGS ENLYFQGPCKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF	Лошадиный IL4R- ECD_C-HuFc_His6 с лидерной последовательностью

	PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK HHHHHH	
113	VKVLRLTACFSDYISASTCEWKMDRPTNCSAQLR LSYQLNDEFSDNLTICIPENREDEVCVCRMLMDNI VSEDVYELDLWAGNQLLWNSSFKPSRHVKPRAPQ NLTVHAISHTWLLTWSNPYPLKNHLWSELTYLVN ISKEDDPTDFKIYNVTYMDPTLRVTASTLKSRAT YSARVKARAQYNSTWSEWSPSTTWHNYEOPLE <u>QRGGGSGGGSENLYFQGPKSCDKTHTCPPCPAPE</u> LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGKHHHHHH	Лошадиный IL4R- ECD_C-HuFc_His6
114	MGWLCSGLLFPVSCLVLLQVASSIKVLGEPTCFS DYIRTSTCEWFLDSAVDCSSQLCLHYRLMFFFEFS ENLTICIPRNSASTVCVCHMEMNRPVQSDRYQMEL WAEHRQLWQGSFSPSGNVKPLAPDNLTTLHTNVSD EWLLTWNLYPSNNLLYKDLISMVNISREDNPAE FIVYNVTYKEPRLSFPINILMSGVYYTARVRVRS QILTGTWSEWSPSITWYNHFQLPLIQRLPLGVTI SCLCIPLFCFLCYFSITKIKKIW <u>GS</u> ENLYFQGPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV	Мышиный IL4R-ECD_C- HuFc_His6 с лидерной последовательностью

	FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHHHH	
115	IKVLGEPTCFSDYIRTSTCEWFLDSAVIDCSSQLC LHYRLMFFFEFSENLTICIPRNSASTVCVCHMEMNR PVQSDRYQMELWAEHRQLWQGSFSPSGNVKPLAP DNLTHTNVSDWLLTWNLYPSNNLLYKDLISM VNISREDNPAEFIVYNTYKEPRLSFPINILMSG VYYTARVRVRSQILTGTWSEWSPSITWYNHFQLP LIQRLPLGVTISCLCIPLFCIFYFSITKIKKIW <u>G</u> SENLYFQGPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWKVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKHHHHHH	Мышиный IL4R-ECD_C- HuFc_His6
116	MGWLCSGLLFPVSVCLVLLQVASSGNMKVLQEPTC VSDYMSISTCEWKMNPTNCSTELRLLYQLVFL SEAHTCIPENNGGAGCVCHLLMDVVSADNYTLD LWAGQQLLWKGSFKPSEHVKPRAPGNLTVHTNVS DTLLLTWSNPYPDPNYLYNHLTYAVNIWSENDPA DFRIYNTYLEPSLRIAASTLKSGISYRVRVRAW AQCYNTTWSEWSPSTKWHNSYREPFEQH <u>G</u> SENLY FQGPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWKVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHH HH	Человеческий IL4R- ECD_C-HuFc_His6 с лидерной последовательностью
117	GNMKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMNPTNCSTE LRLLYQLVFLSEAHTCIPENNGGAGCVCHLLMD DVVSADNYTLDLWAGQQLLWKGSFKPSEHVKPR APGNLTVHTNVS DTLLLTWSNPYPDPNYLYNHLTY	Человеческий IL4R- ECD_C-HuFc_His6

	AVNIWSENDPADFRIYNVTYLEPSLRIAASTLKS GISYRARVRAWAQCYNTTWSEWSPSTKWHNSYRE PFEQH <u>G</u> SENLYFQGPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKHHHHHH	
118	<i>MGLTSQLIPTLVCLLALTSTFVHGHNFNITIKEI</i> IKMLNILTARNDSCMELTVKDVFTAPKNTSDKEI FCRAATVLRQIYTHNCSNRYLRGLYRNLSMANK TCSMNEIKKSTLKDFLERLKVIMQKKYYRH	Предшественник собачьего IL4 NCBI Ref: NP_001003159.1
119	<i>MGLTYQLIPALVCLLAFTSTFVHGQNFNNTLKEI</i> IKTLNILTARNDSCMELTVMDVLAAPKNTSDKEI FCRATTVLRQIYTHNCSTKFLKGLDRNLSSMAN RTCSVNEVKKCTLKDFLERLKAIMQKKYSKH	Предшественник кошачьего IL4 UniProtKB/Swiss-Prot Ref: P55030.1
120	<i>MGLTYQLIPALVCLLACTSNFIQGCKYDITLQEI</i> IKTLNNTLDGKGKNSCMELTVADAFAGPKNTDGK EICRAAKVLQQLYKRHDRSLIKECLSGLDRLNKG MANGTCCTVNEAKKSTLKDFLERLKTIMKEKYSK C	Предшественник лошадиного IL4 NCBI Ref: NP_001075988.1
121	<i>MGLTSQLIPTLVCLLALTSTFVHGHNFNITIKEI</i> IKMLNILTARNDSCMELTVKDVFTAPKNTSDKEI FCRAATVLRQIYTHNCSNRYLRGLYRNLSMANK TCSMNEIKKSTLKDFLERLKVIMQKKYYRH	Предшественник собачьего IL4 NCBI Ref: NP_001003159.1
122	<i>MDLTSQLIPALVCLLAFTSTFVHGQNFNNTLKEI</i> IKTLNILTARNDSCMELTVMDVLAAPKNTSDKEI FCRATTVLRQIYTHNCSTKFLKGLDRNLSSMAN RTCSVNEVKKCTLKDFLERLKAIMQKKYSKH	Предшественник кошачьего IL4 NCBI Ref: NP_001036804.1
123	<i>MGLISQLIPALVCLLACTSNFIQGCKYDITLQEI</i> IKTLNNTLDGKGKNSCMELTVADAFAGPKNTDGK EICRAAKVLQQLYKRHDRSLIKECLSGLDRLNKG MANGTCCTVNEAKKSTLKDFLERLKTIMKEKYSK	Спрогнозированный Предшественник лошадиного IL4 NCBI Ref:

	CQS	XP_008536927.1
124	MGLTSQLIPTLVCLLALTSTFVHGSSHHHHHHSS GLVPRGSHMHNFNITIKEIIKMLNILTARNDSCM ELTVKDVFTAPKNTSDKEIFCRAATVLRQIYTHN CSNRYLRGLYRNLSSMANKTCSMNEIKKSTLKDF LERLKVIMQKKYYRH	Собачий IL4_N-His6 с лидерной последовательностью
125	SHHHHHHSSGLVPRGSHMHNFNITIKEIIKMLNI LTARNDSCMELTVKDVFTAPKNTSDKEIFCRAAT VLRQIYTHNCSNRYLRGLYRNLSSMANKTCSMNE IKKSTLKDFLERLKVIMQKKYYRH	Собачий IL4_N-His6
126	<i>MGLTSQLIPTLVCLLALTSTFVHG</i> HNFNITIKEI IKMLNILTARNDSCMELTVKDVFTAPKNTSDKEI FCRAATVLRQIYTHNCSNRYLRGLYRNLSSMANK TCSMNEIKKSTLKDFLERLKVIMQKKYYRHHHHH H	Собачий IL4_C-His6 с лидерной последовательностью
127	HNFNITIKEIIKMLNILTARNDSCMELTVKDVFT APKNTSDKEIFCRAATVLRQIYTHNCSNRYLRGL YRNLSSMANKTCSMNEIKKSTLKDFLERLKVIMQ KKYYR <u>GSG</u> SHHHHHH	Собачий IL4_C-His6
128	<i>MDLTSQLIPALVCLLAFTSTFVHG</i> QNFNNTLKEI IKTLNILTARNDSCMELTVMDVLAAPKNTSDKEI FCRATTVLRQIYTHHNCSTKFLKGLDRNLSSMAN RTCSVNEVKCTLKDFLERLKAIMQKKYSKH <u>GSG</u> <u>S</u> HHHHHH	Кошачий IL4_C-His6 с лидерной последовательностью
129	QNFNNTLKEIIKTLNILTARNDSCMELTVMDVLA APKNTSDKEIFCRATTVLRQIYTHHNCSTKFLKG LDRNLSSMANRTCSVNEVKCTLKDFLERLKAIM QKKYSKH <u>GSG</u> SHHHHHH	Кошачий IL4_C-His6
130	MGLISQLIPALVCLLACTSNFIQGCKYDITLQEI IKTLNNTLDGKGKNSCMELTVADAFAGPKNTDGK EICRAAKVLQQLYKRHDRSLIKECLSGLDRNLKG MANGTCCTVNEAKKSTLKDFLERLKTIMKEKYSK CQ <u>GSG</u> SHHHHHH	Лошадиный IL4_C-His6 с лидерной последовательностью
131	CKYDITLQEI IKTLNNTLDGKGKNSCMELTVADA FAGPKNTDGKEICRAAKVLQQLYKRHDRSLIKEC	Лошадиный IL4_C-His6

	LSGLDRNLKGMANGTCCTVNEAKKSTLKDFLERL KTIMKEKYSKCGSGSHHHHHH	
132	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC	иллюстративная лидерная последовательность
133	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQCQWKMDHPTNCSAE LRLSYQLDFMGSENHTCVPEN <i>NGGAGCVCHLLMD</i> <i>DVVSADNYTLDLWAGQQLLWKGSFKPSEHVKPRA</i> <i>PGNLTVHTNVSDTLLLTWSNPYPDPNYLYNHLTY</i> <i>AVNIWSENDPADFRIYNVTYLEPSLRIAASTLKS</i> <i>GISYRARVRAWAQCYNTTWSEWSPSTKWHNSYRE</i> <u><i>PFEQHGS</i></u> <u><i>ENLYFOGPKSCDKTHTCPPCPAPELLG</i></u> <u><i>GPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED</i></u> <u><i>PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS</i></u> <u><i>VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK</i></u> <u><i>AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF</i></u> <u><i>YPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFL</i></u> <u><i>YSKLTVDKSRWQOGNVFSCSVMEALHNHYTQKS</i></u> <u><i>LSLSPGKHHHHHH</i></u>	Собачий/Человеческий IL4R-ECD_C- HuFc_His6_Гибрид1 (Гибрид 1) ECD собачьего IL4R G1-N55 (жирный) ECD человеческого IL4R N56-H209 (курсив) Человеческий Fc_His6 (подчеркнутый)
134	<i>GNMKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMNGPTNCSTE</i> <i>LRLLYQLVFLLEAHTCIPEN</i> REDSVCVCSMPID DAVEADVQLDLWAGQQLLWGSFQPSKHVKPRT PGNLTVHTNVSDTLLLTWSNPYPDPNYLYNHLTY <i>AVNIWSENDPADFRIYNVTYLEPSLRIAASTLKS</i> <i>GISYRARVRAWAQCYNTTWSEWSPSTKWHNSYRE</i> <u><i>PFEQHGS</i></u> <u><i>ENLYFOGPKSCDKTHTCPPCPAPELLG</i></u> <u><i>GPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED</i></u> <u><i>PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS</i></u> <u><i>VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK</i></u> <u><i>AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF</i></u> <u><i>YPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFL</i></u> <u><i>YSKLTVDKSRWQOGNVFSCSVMEALHNHYTQKS</i></u> <u><i>LSLSPGKHHHHHH</i></u>	Собачий/Человеческий IL4R-ECD_C- HuFc_His6_Гибрид2 (Гибрид 2) ECD человеческого IL4R G1-N55 и T110- H209 (курсив) ECD собачьего IL4R R56-H109 (жирный) Человеческий Fc_His6 (подчеркнутый)
135	<i>GNMKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMNGPTNCSTE</i> <i>LRLLYQLVFLLEAHTCIPEN</i> <i>NGGAGCVCHLLMD</i>	Собачий/Человеческий IL4R-ECD_C-

	DVVSADNYTLDLWAGQQLLWKGSEHVKPRA PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPTEHNLHSELTY MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYEP GSENLIFYQGPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQOGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKHHHHHH	HuFc_His6_Гибрид3 (Гибрид 3) ECD человеческого IL4R G1-H109 (курсив) ECD собачьего IL4R P110-P204 (жирный) Человеческий Fc_His6 (подчеркнутый)
136	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQWKMDHPTNCSAE LRLSYQLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPID DAVEADVQLDLWAGQQLLWGSFQPSKHVKPRT PGNLTVHTNVSDTLLLTWSNPYPDPNYLYNHLTY AVNIWSENDPADFRIYNVTYLEPSLRIAASTLKS GISYRARVRAWAQCYNTTWSEWSPSTKWHNSYRE PFEQHGSSENLIFYQGPKSCDKTHTCPPCPAPPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQOGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKHHHHHH	Собачий/Человеческий IL4R-ECD_C- HuFc_His6_Гибрид4 (Гибрид 4) ECD собачьего IL4R G1-H109 (жирный) ECD человеческого IL4R T110-H209 (курсив) Человеческий Fc_His6 (подчеркнутый)
137	GNMKVLQPTCVSDYMSISTCEWKMNPTNCSTE LRLLYQLVFLLEAHTCIPENREDSVCVCSMPID DAVEADVQLDLWAGQQLLWGSFQPSKHVKPRT PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPTEHNLHSELTY MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYEP GSENLIFYQGPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVL	Собачий/Человеческий IL4R-ECD_C- HuFc_His6_Гибрид5 (Гибрид 5) ECD человеческого IL4R G1-N55 (курсив) ECD собачьего IL4R R56-P204 (жирный) Человеческий Fc_His6

	<u>HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ</u> <u>REPOVYTLPPSRDELTKNOVSLTCLVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT</u> <u>VDKSRWQOQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</u> <u>GKHHHHHH</u>	(подчеркнутый)
138	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQCWKMDHPTNCSAE LRLSYQLDFMGSENHTCVPENNGGAGCVCHLLMD <i>DVVSADNYTLDLWAGQQLLWKGSEHVKPRA</i> <i>PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPPTENHLHSELTY</i> MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEP <u>GSENLIFYQGPCKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF</u> <u>LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF</u> <u>NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL</u> <u>HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ</u> <u>REPOVYTLPPSRDELTKNOVSLTCLVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT</u> <u>VDKSRWQOQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</u> <u>GKHHHHHH</u>	Собачий/Человеческий IL4R-ECD_C- HuFc_His6_Гибрид6 (Гибрид 6) ECD собачьего IL4R G1-N55, P110-P204 (жирный) ECD человеческого IL4R N56-H109 (курсив) Человеческий Fc_His6 (подчеркнутый)
139	<i>GNMKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMNPTNCSAE</i> LRLSYQLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPID DAVEADVQLDLWAGQQLLWGSFQPSKHVKPRT <i>PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPPTENHLHSELTY</i> MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEP <u>GSENLIFYQGPCKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF</u> <u>LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF</u> <u>NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL</u> <u>HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ</u> <u>REPOVYTLPPSRDELTKNOVSLTCLVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT</u> <u>VDKSRWQOQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</u> <u>GKHHHHHH</u>	Собачий/Человеческий IL4R-ECD_C- HuFc_His6_Гибрид7 (Гибрид 7) ECD человеческого IL4R G1-N30 (курсив) ECD собачьего IL4R C31-P204 (жирный) Человеческий Fc_His6 (подчеркнутый)
140	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQCWKMDHPTNCSTE LRLLYQLVFLLEAHTCIPENREDSVCVCSMPID	Собачий/Человеческий IL4R-ECD_C-

	DAVEADVYQLDLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRT PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPPTENHLHSELTY MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEP GSENLYFQGPCKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQOGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKHHHHHH	HuFc_His6_рекомбинан т8 (рекомбинант 8) ECD собачьего IL4R G1-N30 и R56-P204 (жирный) ECD человеческого IL4R C31-N55 (курсив) Человеческий Fc_His6 (подчеркнутый)
141	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQCQWKMDHPTNCS TE LRLLYQLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPID DAVEADVYQLDLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRT PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPPTENHLHSELTY MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEP GSENLYFQGPCKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQOGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKHHHHHH	Собачий/Человеческий IL4R-ECD_C- HuFc_His6_Гибрид9 (Гибрид 9) ECD собачьего IL4R G1-N30 и D42-P204 (жирный) ECD человеческого IL4R C31-L41 (курсив) Человеческий Fc_His6 (подчеркнутый)
142	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQCQWKMDHPTNCSAE LRLSYQLVFLLEAHTCIPENREDSVCVCSMPID DAVEADVYQLDLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRT PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPPTENHLHSELTY MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEP GSENLYFQGPCKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL	Собачий/Человеческий IL4R-ECD_C- HuFc_His6_Гибрид10 (Гибрид 10) ECD собачьего IL4R G1-L41 и R56-P204 (жирный) ECD человеческого IL4R V42-N55

	<u>HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ</u> <u>REPOVYTLPPSRDELTKNOVSLTCLVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT</u> <u>VDKSRWQOQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</u> <u>GKHHHHHH</u>	(курсив) Человеческий Fc_His6 (подчеркнутый)
143	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQWKMDHPTNCSAE LRLSYQLDFMGSENHTCVPEN <i>NGGAGCVCHLLMD</i> <i>DVVEADVQLDLWAGQQLLWGSFQPSKHVKPRT</i> PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPPTENHLHSELTY MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAAS TLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYEP <u>GSENLIFYQGP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF</u> <u>LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF</u> <u>NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL</u> <u>HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ</u> <u>REPOVYTLPPSRDELTKNOVSLTCLVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT</u> <u>VDKSRWQOQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</u> <u>GKHHHHHH</u>	Собачий/Человеческий IL4R-ECD_C- HuFc_His6_Гибрид11 (Гибрид 11) ECD собачьего IL4R G1-N55 и E72-P204 (жирный) ECD человеческого IL4R N56-V71 (курсив) Человеческий Fc_His6 (подчеркнутый)
144	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQWKMDHPTNCSAE LRLSYQLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPID DAVSADNYTLDLWAGQQLLWKGSFQPSKHVKPRT PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPPTENHLHSELTY MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAAS TLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYEP <u>GSENLIFYQGP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF</u> <u>LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF</u> <u>NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL</u> <u>HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ</u> <u>REPOVYTLPPSRDELTKNOVSLTCLVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT</u> <u>VDKSRWQOQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</u> <u>GKHHHHHH</u>	Собачий/Человеческий IL4R-ECD_C- HuFc_His6_Гибрид12 (Гибрид 12) ECD собачьего IL4R G1-V71 и G90-P204 (жирный) ECD человеческого IL4R S72-K89 (курсив) Человеческий Fc_His6 (подчеркнутый)
145	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQWKMDHPTNCSAE LRLSYQLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPID	Собачий/Человеческий IL4R-ECD_C-

	DAVEADVYQLDLWAGQQLLWSGSFKPSEHVKPRA PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPPTENHLHSELTY MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEP GSENLYFOGPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKHHHHHHH	HuFc_His6_Гибрид13 (Гибрид 13) ECD собачьего IL4R G1-S89 и P110-P204 (жирный) ECD человеческого IL4R G90-H109 (курсив) Человеческий Fc_His6 (подчеркнутый)
146	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQCQWKMDHPTNCSAE LRLSYQLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPID DVVSADNYTLDLWAGQQLLWKGSFKPSKHVKPRT PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPPTENHLHSELTY MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEP GSENLYFOGPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKHHHHHHH	Собачий/Человеческий IL4R-ECD_C- HuFc_His6_Гибрид14 (Гибрид 14) ECD собачьего IL4R G1-I67 и S95-P204 (жирный) ECD человеческого IL4R D68-P94 (курсив) Человеческий Fc_His6 (подчеркнутый)
147	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQCQWKMDHPTNCSTE LRLSYQLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPID DAVEADVYQLDLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRT PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPPTENHLHSELTY MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEP GSENLYFOGPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL	Собачий IL4R-ECD_C- HuFc_His6.A33T (Мутант 1)

	<u>HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ</u> <u>REPOVYTLPPSRDELTKNOVSLTCLVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT</u> <u>VDKSRWQOQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</u> <u>GKHHHHHH</u>	
148	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQCWKMDHPTNCSAE LRLSYQLDF <u>A</u> GENHTCVPENREDSVCVCSMPID DAVEADVQLDLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRT PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPPTENHLHSELT MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRRLAASTLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEP <u>GSENLIFYQGPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF</u> <u>LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF</u> <u>NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL</u> <u>HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ</u> <u>REPOVYTLPPSRDELTKNOVSLTCLVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT</u> <u>VDKSRWQOQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</u> <u>GKHHHHHH</u>	Собачий IL4R-ECD_C- HuFc_His6.M44A (Мутант 2)
149	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQCWKMDHPTNCSAE LRLSYQLDFM <u>A</u> GENHTCVPENREDSVCVCSMPID DAVEADVQLDLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRT PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPPTENHLHSELT MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRRLAASTLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEP <u>GSENLIFYQGPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF</u> <u>LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF</u> <u>NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL</u> <u>HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ</u> <u>REPOVYTLPPSRDELTKNOVSLTCLVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT</u> <u>VDKSRWQOQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</u> <u>GKHHHHHH</u>	Собачий IL4R-ECD_C- HuFc_His6.G45A (Мутант 3)
150	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQCWKMDHPTNCSAE LRLSYQLDFMGSE <u>A</u> HTCVPENREDSVCVCSMPID	Собачий IL4R-ECD_C- HuFc_His6.N48A

	DAVEADVYQLDLWAGQQLLWSGSFQPSKHKPRT PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPTENHLHSELT MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRRLAASLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEP <u>GSENLIFYQGPCKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVF</u> <u>LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF</u> <u>NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL</u> <u>HQDWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP</u> <u>REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT</u> <u>VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</u> <u>GKHHHHHH</u>	(Мутант 4)
151	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQCWKMDHPTNCSAE LRLAAYQLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPID DAVEADVYQLDLWAGQQLLWSGSFQPSKHKPRT PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPTENHLHSELT MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRRLAASLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEP <u>GSENLIFYQGPCKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVF</u> <u>LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF</u> <u>NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL</u> <u>HQDWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP</u> <u>REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT</u> <u>VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</u> <u>GKHHHHHH</u>	Собачий IL4R-ECD_C- HuFc_His6.S38A (Мутант 5)
152	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQCWKMDHPTNCSAE LRLSYQLAFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPID DAVEADVYQLDLWAGQQLLWSGSFQPSKHKPRT PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPTENHLHSELT MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRRLAASLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEP <u>GSENLIFYQGPCKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVF</u> <u>LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF</u> <u>NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL</u>	Собачий IL4R-ECD_C- HuFc_His6.D42A (Мутант 6)

	<u>HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHHHH</u>	
153	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQCWKMDHPTNCSAE LRLSYQLDFMGSEN <u>A</u> TCVPENREDSVCVCSMPID DAVEADVQQLDLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRT PGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPPTENHLHSELT MVNVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRRLAASTLKS GASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEP <u>GSENLIFYQGPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHHHH</u>	Собачий IL4R-ECD_C-HuFc_His6.H49A (Мутант 7)
154	MALWLTVVIALTCLGGLASPSPTPSPTLKEELVNITQNQASLCNGSMVSVNLTAGMYCAALES LINVSDCSAIQRTQRMKALCSQKPAAGQISSERSRDTKIEVIQLVKNLLTYVRGVYRHGNFR	Предшественник собачьего IL13 NCBI Ref: NP_001003384
155	MWFLDSTRQSGDQGRRHTWPIKATARGQGHKPL SLGQPTCPLLAPPVLALGSMALWLTVVIALTCLGGLASPGPHSRRELKELIEELVNITQNQVSLCNGSMVSVNLTGTGMQYCAALES LINVSDCTAIQRTQRMKALCTQKPSAGQTASERSRDTKIEVIQLVKNLLNHLRRNFRHGNFK	Предшественник кошачьего IL13 NCBI Ref: XP_006927648
156	MALWLTVVIALTCLGGLASPSPTPSPTLKEELVNITQNQASLCNGSMVSVNLTAGMYCAALES LINVSDCSAIQRTQRMKALCSQKPAAGQISSERSRDTKIEVIQLVKNLLTYVRGVYRHGNFRGSHHHHHH	Собачий IL13_C-His6 с лидерной последовательностью
157	SPSPVTPSPTLKEELVNITQNQASLCNGSMV	Собачий IL13_C-His6

	WSVNLTAGMYCAALES LINVSDCSAIQRTQRM LK ALCSQKPAAGQISSERSRDTKIEVIQLVKNLLTY VRGVYRHG NFRGSHHHHHH	
158	MALWLT VVIALTCLGGLASPGPHSRRELKELIEE LVNITQNQLLQVSLCNGSMVWSVNLT TGMQYCAA LES LINVSDCTAIQRTQRM LKALCTQKPSAGQTA SERSRDTKIEVIQLVKNLLNHLRRNFRHG NFKGS GSHHHHHH	Кошачий IL13_C-His6 с лидерной последовательностью
159	SPGPHSRRELKELIEELVNITQNQLLQVSLCNGS MVWSVNLT TGMQYCAALES LINVSDCTAIQRTQR MLKALCTQKPSAGQTASERSRDTKIEVIQLVKNL LNHLRRNFRHG NFKGSGSHHHHHH	Кошачий IL13_C-His6
160	MERPARLCGLWALLLCAAGGRGGGVAAPTETQPP VTNLSVSVENLCTVIWTWDPPEGASPNC TLRYFS HFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQC STNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKI LQCEDIYREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQI VVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPHIKRLFF QNGNLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETN DIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFMVPGVLPDT LNTVRIRVRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGENT DPTFYITMLLATPVIVAGAIIVLLLLYLKRLKIII FPPIPDPGKIFKEMFGDQND DTLHWRKYDIYEKQ TKEETDSVVL IENLKKASQ	Собачий IL13R NCBI Ref: XP_538150.3
161	TETQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDPPEGASPN C TLRYFSHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICL QVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVT ELQCVWHNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWH SSLGKILQCEDIYREGQHIGCSFALTNLKDSSFE QHSVQIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPH IKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNN SQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFMVP GVLPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDDKLWSNWSQAM SIGENTDPT	ECD собачьего IL13R

162	PVPEPLGGPSVLIFPPKPKDILRITRTPEVTCVV LDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQSREQQFN GTYRVVSVLPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPS IERTISKARGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVS ITCLIKDFYPPDIDVEWQSNQQEPPERKHRMTPP QLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHE TLQNHYTDLSSLHSPGK	Иллюстративный Fc собачьего IgG-A дикого типа Белок- C1q- CD16-
163	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVV VDLDPEDPEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESEKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Иллюстративный Fc собачьего IgG-B дикого типа Белок + C1q + CD16 +
164	PKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPK PKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVD GKQMOTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWL KGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSV YVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQ SNQQEPESEKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDK SRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Иллюстративный Fc собачьего IgG-B дикого типа с шарниром Белок + C1q + CD16 +
165	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVV VDLDPENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSN GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSP IEEIIISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMSKNTVTL TCLVKDFFPPEIDVEWQSNQQEPESEKYRMTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQISLSHSPGK	Иллюстративный Fc собачьего IgG-C дикого типа Белок - C1q + CD16 +
166	AKECECKCNCNNCPGCGLLGGPSVFIFPPKPK DILVTARTPTVTCVVVDLDPENPEVQISWFVDSK QVQTANTQPREEQSNQTYRVVSVLPIGHQDWLSG KQFKCKVNNKALPSPIEEIIISKTPGQAHQPNVYV LPSPRDEMSKNTVTLTCLVKDFFPPEIDVEWQSN GQPEPESEKYRMTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSR WQRGDTFICAVMHEALHNHYTQISLSHSPGK	Иллюстративный Fc собачьего IgG-C дикого типа с шарниром Белок - C1q + CD16 +

167	PVPESLGGPSVFIFPPKPKDILRITRTPEITCVV LDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQPREQQFN STYRVVSVLPPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPKELSSSDTVT LTCLIKDFFPPEIDVEWQSNQGQPEPESKYHTTAP QLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVMHE ALQNHYTDLSSLHSPGK	Иллюстративный Fc собачьего IgG-D дикого типа Белок - C1q - CD16 -
168	PVPEPLGGPSVLIFFPPKPKD <u>TL</u> <u>L</u> <u>I</u> ARTPEVTCVV LDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQSREQQFN GTYRVVSVLPPI <u>G</u> HQDWLTGKEFKCRVNHIDLPS IERTISKARGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVS ITCLIKDFYPPDIDVEWQSNQGQEPERKHRMTPP QLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHE <u>AL</u> <u>H</u> NHNTDLSSLHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-A C1q - Белок + I (21) T R (23) L T (25) A E (80) G T (205) A Q (207) H
169	PVPEPLGGPSVLIFFPPKPKD <u>T</u> LRITRTPEVTCVV LDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQSREQQFN GTYRVVSVLPPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPS IERTISKARGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVS ITCLIKDFYPPDIDVEWQSNQGQEPERKHRMTPP QLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHE TL <u>H</u> NHNTDLSSLHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-A C1q - Белок + I (21) T Q (207) H
170	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVV VDLDPEDPEVQISWFVDGKQMOTAQTQPREEQFN GTYRVVSVLPPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQGQEPESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B Белок + C1q - K (93) R
171	PAPE <u>P</u> LGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVV VDLDPEDPEVQISWFVDGKQMOTAQTQPREEQFN GTYRVVSVLPPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B

	IERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Белок + C1q + CD16 - M(5)P
172	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVV VDLD <u>R</u> EDPEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B Белок + C1q + CD16 - P(39)R
173	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVV VDL <u>G</u> PEDPEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B Белок + C1q + CD16 - D(38)G
174	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVV VDLDPEDPEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNN <u>I</u> ALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B Белок + C1q + CD16 - K(97)I
175	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVV VDLDPEDPEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNK <u>G</u> LPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B Белок + C1q + CD16 - A(98)G
176	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVV VDL <u>G</u> PEDPEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNN <u>I</u> GLPSP	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B

	IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPSREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Белок + C1q + CD16 - D(38)G K(97)I A(98)G
177	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVV VDL <u>G</u> PEDPEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNN <u>I</u> GLPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPSREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B Белок + C1q - CD16 - D(38)G K(93)R K(97)I A(98)G
178	PAPE <u>P</u> LGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVV VDLD <u>R</u> EDPEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPSREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B Белок + C1q + CD16 - M(5)P P(39)R
179	PAPE <u>P</u> LGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVV VDLD <u>R</u> EDPEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPSREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B Белок + C1q - CD16 - M(5)P P(39)R K(93)R
180	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKDT <u>TLLI</u> ARTPTVTCVV VDLDPENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSN	Иллюстративный вариантный Fc

	GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSP IEEIISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMSKNTVTL TCLVKDFFPPEIDVEWQSNQQEPESKYRMTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQISLSHSPGK	собачьего IgG-C C1q + Белок + I (21) T V (23) L T (24) I
181	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKD <u>T</u> LVTARTPTVTCVV VDLDPENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSN GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSP IEEIISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMSKNTVTL TCLVKDFFPPEIDVEWQSNQQEPESKYRMTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQISLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-C C1q + Белок + I (21) T
182	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVV VDLDPENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSN GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKC <u>R</u> VNNKALPSP IEEIISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMSKNTVTL TCLVKDFFPPEIDVEWQSNQQEPESKYRMTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQISLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-C Белок - C1q - K (93) R
183	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKD <u>TL</u> <u>LI</u> ARTPTVTCVV VDLDPENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSN GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKC <u>R</u> VNNKALPSP IEEIISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMSKNTVTL TCLVKDFFPPEIDVEWQSNQQEPESKYRMTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQISLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-C C1q - K (93) R Белок + I (21) T V (23) L T (24) I
184	PGC <u>P</u> LGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVV VDLDPENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSN GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSP IEEIISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMSKNTVTL TCLVKDFFPPEIDVEWQSNQQEPESKYRMTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-C Белок + C1q + CD16 -

	LHNHYTQISLSHSPGK	L (5) P
185	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVV VDLD <u>R</u> ENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSN GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSP IEEIIISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMKNNTVTL TCLVKDFFPPEIDVEWQSNQQEPESKYRMTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQISLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-C Белок + C1q + CD16 - P (39) R
186	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVV VDL <u>G</u> PENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSN GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSP IEEIIISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMKNNTVTL TCLVKDFFPPEIDVEWQSNQQEPESKYRMTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQISLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-C Белок + C1q + CD16 - D (38) G
187	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVV VDL <u>D</u> PENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSN GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNN <u>I</u> ALPSP IEEIIISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMKNNTVTL TCLVKDFFPPEIDVEWQSNQQEPESKYRMTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQISLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-C Белок + C1q + CD16 - K (97) I
188	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVV VDL <u>D</u> PENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSN GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNK <u>G</u> LPSP IEEIIISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMKNNTVTL TCLVKDFFPPEIDVEWQSNQQEPESKYRMTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQISLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-C Белок + C1q + CD16 - A (98) G
189	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVV VDL <u>G</u> PENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSN GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNN <u>I</u> <u>G</u> LPSP IEEIIISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMKNNTVTL TCLVKDFFPPEIDVEWQSNQQEPESKYRMTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-C Белок + C1q + CD16 -

	LHNHYTQISLSHSPGK	D (38) G K (97) I A (98) G
190	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVV VDL <u>G</u> PENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSN GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKC <u>R</u> VNN <u>I</u> GLPSP IEEIIISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMSKNTVTL TCLVKDFFPPEIDVEWQSNQGQEPESKYRMTTPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQISLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-C Белок + C1q - CD16 - D (38) G K (93) R K (97) I A (98) G
191	PGCG <u>P</u> LGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVV VDLD <u>R</u> ENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSN GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSP IEEIIISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMSKNTVTL TCLVKDFFPPEIDVEWQSNQGQEPESKYRMTTPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQISLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-C Белок + C1q + CD16 - L (5) P P (39) R
192	PGCG <u>P</u> LGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVV VDLD <u>R</u> ENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSN GTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKC <u>R</u> VNNKALPSP IEEIIISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMSKNTVTL TCLVKDFFPPEIDVEWQSNQGQEPESKYRMTTPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQISLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-C Белок + C1q - CD16 - M (5) P P (39) R K (93) R
193	PVPESLGGPSVFIFPPKPKD <u>TLLI</u> AARTPEITCVV LDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQPREQQFN STYRVVSVLPI <u>G</u> HQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPKELSSSDTVT LTCLIKDFFPPEIDVEWQSNQGQEPESKYHTTAP	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-D C1q - Белок +

	QLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVMHE AL <u>H</u> NHYTDLSLSHSPGK	I (21) T R (23) L T (25) A E (80) G Q (207) H
194	PVPESLGGPSVFIFPPKPKD <u>T</u> LRITRTPEITCVV LDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQPREQQFN STYRVVSVLPPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPKELSSSDTVT LTCLIKDFFPPEIDVEWQSNQQPEPESKYHTTAP QLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVMHE AL <u>H</u> NHYTDLSLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-D C1q - Белок + I (21) T Q (207) H
195	PVPEPLGGPSVLIFPPKPKDILRITRTPEVTCVV LDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQSREQQFN GTYRVVSVLPPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLSPSP IERTISKARGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVS I <u>W</u> CLIKDFYPPDIDVEWQSNQQEPPERKHRMTPP QLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHE TLQNHYTDLSLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-A Биспецифический выступ T (138) W
196	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVV VDLDPEDPEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLPPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSL <u>W</u> CLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B Биспецифический выступ T (137) W
197	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVV VDLDPENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSN GTYRVVSVLPPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSP IEEIISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMKNVTTL <u>W</u> CLVKDFFPPEIDVEWQSNQQEPESKYRMTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQISLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-C Биспецифический выступ T (137) W
198	PVPESLGGPSVFIFPPKPKDILRITRTPEITCVV LDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQPREQQFN	Иллюстративный вариантный Fc

	STYRVVSVLPPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPKELSSSDTVT <u>LW</u> CLIKDFFPPEIDVEWQSNQPEPESESKYHTTAP QLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVMHE ALQNHYTDLSSLHSPGK	собачьего IgG-D Биспецифический выступ T(138)W
199	PVPEPLGGPSVLIFFPPKPKDILRITRTPEVTCVV LDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQSREQQFN GTYRVVSVLPPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSP IERTISKARGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVS <u>ISCA</u> IKDFYPPDIDVEWQSNQQEPERKHRMTPP QLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHE TLQNHYTDLSSLHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-A Биспецифическая впадина T(138)S L(140)A
200	PAPEMPLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVV VDLDPEDPEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLPPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSL <u>SCA</u> IKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B Биспецифическая впадина T(137)S L(139)A
201	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVV VDLDPENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSN GTYRVVSVLPPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSP IEEIIISKTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMKNVTTL <u>SCA</u> VKDFFPPEIDVEWQSNQQEPESKYRMTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQISLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-C Биспецифическая впадина T(137)S L(139)A
202	PVPESLGGPSVFIFPPKPKDILRITRTPEITCVV LDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQPREQQFN STYRVVSVLPPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPKELSSSDTVT <u>LSCA</u> IKDFFPPEIDVEWQSNQPEPESESKYHTTAP QLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVMHE ALQNHYTDLSSLHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-D Биспецифическая впадина T(138)S L(140)A
203	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVD	Иллюстративный Fc кошачьего IgG1a

	NTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKAKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVSVTCLIKSFHPPDIAVEWE ITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDR SHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	дикого типа Белок + C1q +
204	RKTDHPPGPKTGEGPKCPPPEMLGGPSIFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVD NTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKAKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVSVTCLIKSFHPPDIAVEWE ITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDR SHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Иллюстративный Fc кошачьего IgG1a дикого типа Белок + C1q +
205	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVD NTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKDKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVSVTCLIEGFYPSDIAVEWE ITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDR SRWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Иллюстративный Fc кошачьего IgG1b дикого типа Белок + C1q +
206	RKTDHPPGPKTGEGPKCPPPEMLGGPSIFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVD NTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKDKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVSVTCLIEGFYPSDIAVEWE ITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDR SRWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Иллюстративный Fc кошачьего IgG1b дикого типа Белок + C1q +
207	PKTASTIESKTGEGPKCPVPEIPGAPSVFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFVD NTEMHTAKTRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPSAMERTISKAKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVSVTCLIKGFHPPDIAVEWE ITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDR SHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Иллюстративный Fc кошачьего IgG2 дикого типа Белок + C1q -
208	RKTDHPPGPKPCDCP <u>P</u> CPPPEMLGGPSIFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVD	Иллюстративный вариантный Fc

	NTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKAKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVSVTCLIKSFHPPDIAVEWE ITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDR SHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	кошачьего IgG1a с модифицированным шарниром K(16)P
209	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVD NTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPS <u>P</u> PIERTISKAKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVSVTCLIKSFHPPDIAVEWE ITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDR SHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Иллюстративный вариантный Fc кошачьего IgG1a Белок + C1q - P(198)A
210	RKTDHPPGPKTGEGPKCPPPEMLGGPSIFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVD NTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPS <u>P</u> PIERTISKAKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVSVTCLIKSFHPPDIAVEWE ITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDR SHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Иллюстративный вариантный Fc кошачьего IgG1a Белок + C1q - P(198)A
211	RKTDHPPGPKPCDCP <u>P</u> CPPPEMLGGPSIFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVD NTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKDKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVSVTCLIEGFYPSDIAVEWE ITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDR SRWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Иллюстративный вариантный Fc кошачьего IgG1b с модифицированным шарниром K(16)P
212	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVD NTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPS <u>P</u> PIERTISKDKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVSVTCLIEGFYPSDIAVEWE ITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDR SRWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Иллюстративный вариантный Fc кошачьего IgG1b Белок + C1q - P(198)A
213	RKTDHPPGPKTGEGPKCPPPEMLGGPSIFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVD	Иллюстративный вариантный Fc

	NTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPS <u>P</u> PIERTISKDKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVSVTCLIEGFYPSDIAVEWE ITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDR SRWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	кошачьего IgG1b Белок + C1q - P(198)A
214	PKTASTIESKTGE <u>C</u> PKCPVPEIPGAPSVFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFVD NTEMHTAKTRPREEQFNSTYRVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPSAMERTISKAKGQPHEPQV YVLPPPTQEELSENKVSVTCLIKGFHPPDIAVEWE ITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDR SHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Иллюстративный вариантный Fc кошачьего IgG2 с модифицированным шарниром Шарнир Cys G(14)C
215	PKTASTIESKTGEGP <u>P</u> CPVPEIPGAPSVFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFVD NTEMHTAKTRPREEQFNSTYRVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPSAMERTISKAKGQPHEPQV YVLPPPTQEELSENKVSVTCLIKGFHPPDIAVEWE ITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDR SHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Иллюстративный вариантный Fc кошачьего IgG2 с модифицированным шарниром K(16)P
216	<u>RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSVFIFPPK</u> PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFVD NTEMHTAKTRPREEQFNSTYRVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPSAMERTISKAKGQPHEPQV YVLPPPTQEELSENKVSVTCLIKGFHPPDIAVEWE ITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDR SHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Иллюстративный вариантный Fc кошачьего IgG2 с шарниром кошачьего IgG1
217	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVD NTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKAKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVS <u>V</u> WCLIKSFHPPDIAVEWE ITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDR SHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Иллюстративный вариантный Fc кошачьего IgG1a Биспецифический выступ T(154)W
218	RKTDHPPGPKTGEGPKCPPPEMLGGPSIFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVD	Иллюстративный вариантный Fc

	NTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKAKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVS VW CLIKSFHPPDIAVEWE ITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDR SHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	кошачьего IgG1a Биспецифический выступ Т (154) W
219	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVD NTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKDKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVS VW CLIEGFYPSDIAVEWE ITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDR SRWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Иллюстративный вариантный Fc кошачьего IgG1b Биспецифический выступ Т (154) W
220	RKTDHPPGPKTGEGPKCPPPEMLGGPSIFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVD NTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKDKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVS VW CLIEGFYPSDIAVEWE ITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDR SRWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Иллюстративный вариантный Fc кошачьего IgG1b Биспецифический выступ Т (154) W
221	PKTASTIESKTGEGPKCPVPEIPGAPSVFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFVD NTEMHTAKTRPREEQFNSTYRVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPSAMERTISKAKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVS VW CLIKGFHPPDIAVEWE ITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDR SHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Иллюстративный вариантный Fc кошачьего IgG2 Биспецифический выступ Т (154) W
222	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVD NTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKAKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVS SCA IKSFHPPDIAVEWE ITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDR SHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Иллюстративный вариантный Fc кошачьего IgG1a Биспецифическая впадина Т (154) S L (156) A
223	RKTDHPPGPKTGEGPKCPPPEMLGGPSIFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVD	Иллюстративный вариантный Fc

	NTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKAKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVSV <u>SCA</u> IKSFHPPDIAVEWE ITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDR SHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	кошачьего IgG1a Биспецифическая впадина Т(154)S L(156)A
224	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVD NTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKDKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVSV <u>SCA</u> IEGFYPSDIAVEWE ITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDR SRWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Иллюстративный вариантный Fc кошачьего IgG1b Биспецифическая впадина Т(154)S L(156)A
225	RKTDHPPGPKTGEGPKCPPPEMLGGPSIFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVD NTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKDKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVSV <u>SCA</u> IEGFYPSDIAVEWE ITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDR SRWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Иллюстративный вариантный Fc кошачьего IgG1b Биспецифическая впадина Т(154)S L(156)A
226	PKTASTIESKTGEGPKCPVPEIPGAPSVFIFPPK PKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFVD NTEMHTAKTRPREEQFNSTYRVSVLPILHQDWL KGKEFKCKVNSKSLPSAMERTISKAKGQPHEPQV YVLPPAQEELSENKVSV <u>SCA</u> IKGFHPPDIAVEWE ITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDR SHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Иллюстративный вариантный Fc кошачьего IgG2 Биспецифическая впадина Т(154)S L(156)A
227	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFP EPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLHSLSSM VTVPSSRWPSETFTCNVHPASNTKVDKPV	CH1 собачьего IgG-A дикого типа
228	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFP EPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSM VTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKPV	CH1 собачьего IgG-B дикого типа
229	ASTTAPSVFPLAPSCGSQSGSTVALACLVSGYIP EPVTVSWNSVSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSM VTVPSSRWPSETFTCNVAHPATNTKVDKPV	CH1 собачьего IgG-C дикого типа

230	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFP EPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYLSST VTVPSSRWPSETFTCNVHPASNTKVDKPV	CH1 собачьего IgG-D дикого типа
231	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTV <u>L</u> LACLV <u>D</u> GYFP EPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLHSLSSM VTVPSSRWPSETFTCNVHPASNTKVDKPV	Вариантная CH1 собачьего IgG-A A(24)L S(30)D
232	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTV <u>L</u> LACLV <u>D</u> GYFP EPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYLSLSSM VTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKPV	Вариантная CH1 собачьего IgG-B A(24)L S(30)D
233	ASTTAPSVFPLAPSCGSQSGSTV <u>L</u> LACLV <u>D</u> GYIP EPVTVSWNSVSLTSGVHTFPSVLQSSGLYLSLSSM VTVPSSRWPSETFTCNVAHPATNTKVDKPV	Вариантная CH1 собачьего IgG-C A(24)L S(30)D
234	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTV <u>L</u> LACLV <u>D</u> GYFP EPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYLSST VTVPSSRWPSETFTCNVHPASNTKVDKPV	Вариантная CH1 собачьего IgG-D A(24)L S(30)D
235	RNDAQPAVYLFQPSPDQLHTGSASVVCLLNSFYF KDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDKDSTYLS STLTMSSTEYLSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQ RSECQRVD	Константная область собачьей к дикого типа
236	RNDAQPAVYLA <u>A</u> QPSPDQLHTG <u>R</u> ASVVCLLNSFYF KDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDKDSTYLS STLTMSSTEYLSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQ RSECQRVD	Вариантный константная область собачьей к F(11)A S(22)R
237	ASTTAPSVFPLAPSCGTTSGATVALACLVSGYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQASGLYLSLSSM VTVPSSRWLSDTFTCNVAHPPSNTKVDKTV	CH1 кошачьего IgG1 дикого типа
238	ASTTASSVFPLAPSCGTTSGATVALACLSLGYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPSVLQASGLYLSLSSM VTVPSSRWLSDTFTCNVAHRPSSTKVDKTV	CH1 кошачьего IgG2 дикого типа
239	ASTTAPSVFPLAPSCGTTSGATV <u>L</u> LACLV <u>D</u> GYFP	Вариантная CH1

	EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQASGLYSLSSM VTVPSSRWLSDTFTCNVAHPPSNTKVDKTV	кошачьего IgG1 A(24)L S(30)D
240	ASTTASSVFPLAPSCGTTSGATV <u>L</u> LACL <u>D</u> LGYP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPSVLQASGLYSLSSM VTVPSSRWLSDTFTCNVAHRPSSTKVDKTV	Вариантная CH1 кошачьего IgG2 A(24)L S(29)D
241	RSDAQPSVFLFQPSLDELHTGSASIVCILNDFYP KEVNVKWKVDGVDVQNKGIQESTTEQNSKDSTYSL SSTLTMSSTEYQSHEKFSCEVTHKSLASTLVKSF NRSECQRE	Константная область кошачьей к дикого типа
242	RSDAQPSVFL <u>A</u> QPSLDELHTG <u>R</u> ASIVCILNDFYP KEVNVKWKVDGVDVQNKGIQESTTEQNSKDSTYSL SSTLTMSSTEYQSHEKFSCEVTHKSLASTLVKSF NRSECQRE	Вариантная константная область кошачьей к F(11)A S(22)R
243	<u>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVM</u> <u>HWVRQAPGQGLEWMGYINPNNDGTFYNGKFQGRV</u> <u>TLTADTSTSTAYMELSSLRAGDIAVYYCAAFYYG</u> <u>FAYWGQGTLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSG</u> STV <u>L</u> LACLVDGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFP SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKVPKRENGRVP RPDCPKCPAPE <u>P</u> LG GPSVFI FPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLD <u>R</u> ED PEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVS VLPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNNKALPSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVTL <u>W</u> CLIKDF FPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	Канинизированный клон I переменная область HC v2 и вариантный Fc собачьего IgG-B C1q - CD16 - Биспецифический выступ Вариант CH1
244	<u>DIVMTQTPLSLVSPGETASISCRASQEISGYLS</u> <u>WLQOKPGGTIKRLIYAASNRTGVPDRFSGSGSG</u> <u>TDFTLRISRVEADDTGVYYCLQYASYPWTFGGGT</u> <u>KVELKRNDAPAVYL</u> <u>A</u> QPSPDQLHTG <u>R</u> ASVVCLL NSFYPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDKDS	Канинизированный клон I переменная область LC v2 и вариантная константная область

	TYSLSSTLTMSSTEYLSHELYSCEITHKSLPSTL IKSFQRSECQRVD	собачьей к
245	<u>EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYW</u> <u>NWIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRI</u> <u>ISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYG</u> <u>YAMDYWGQGTLLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGST</u> SGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHT FPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVA HPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPE<u>P</u> LGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLD<u>R</u> EDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRV VSVLPIGHQDWLKGKQFTC<u>R</u>VNNKALPSPIERTI SKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVTLS<u>CA</u>IK DFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPQLDEDG SYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHY TQESLSHSPGK	Канинизированный клон M14 против собачьего IL31 переменная область HC и вариантный Fc собачьего IgG-B C1q - CD16 - Биспецифическая впадина
246	<u>DIVMTQSPASLSVSLGQRATISCRASESVDTYGN</u> <u>SFMHWYQQKPGQSPKLLIYRASNLESGIPARFGG</u> <u>SGSGTDFTLTIDPVQADDVATYYCQOSYEDPWTF</u> <u>GGGTKLEIKRNDAPAVYLFQPSPDQLHTGSASV</u> VCLLNSFYPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQ DKDSTYSLSSTLTMSSTEYLSHELYSCEITHKSL PSTLIKSFQRSECQRVD	Канинизированный клон M14 против собачьего IL31 переменная область LC и константная область собачьей к
247	GPSVFIFPPNPKDTLMITRTPEVTCVVVDVSQEN PDVKFNWYMDGVEVRTATTTRPKEEQFNSTYRVVS VLRIQHQDWLSGKEFKCKVNNQALPQPIERTITK TKGRSQEPQVYVLAPHPDELSKSKVSVTCLVKDF YPPEINIEWQSNGQPELETKYSTTQAQQDSGGSY FLYSKLSVDRNRWQQGTTFTCGVMHEALHNHYTQ KNVSKNPGK	Иллюстративный Fc лошадиного IgG1 дикого типа
248	GPSVFIFPPNPKDALMISRTPVVTCVVVNLSDQY PDVQFSWYVDNTEVHSAITKQREAQFNSTYRVVS VLPQHQDWLSGKEFKCSVTNVGVPQPIISRAISR GKGPSRVPPQVYVLPHPDELAKSKVSVTCLVKDF YPPDISVEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSY	Иллюстративный Fc лошадиного IgG2 дикого типа

	FLYSKLSLETSRWQQVESFTCAVMHEALHNHFTK TDISESLGK	
249	GPSVFIFPPKPKDVLMITRMPEVTCLVVDVSHDS SDVLF TWYVDGTEVKTAKTMPNEEQNNSTYRVVS VLRIQH QDWLNGKKFKCKVNNQALPAPVERTISK ATGQTRVPQVYVLAPHPDELSKNKVSVTCLVKDF YPPDITVEWQSNEHPEPEGKYRTTEAQKDS DGSY FLYSKLTVEKDRWQQGTTFTCVVMHEALHNHVMQ KNISK NPGK	Иллюстративный Fc лошадиного IgG3 дикого типа
250	GPSVFIFPPKPKDVL MISRTPTVTCVVVDVGHDF PDVQFNWYVDGVETH TATTEPKQE QFNSTYRVVS VLPIQH KDWLSGKEFKCKVNNKALPAPVERTISA PTGQPREPQVYVLAPHRDELSKNKVSVTCLVKDF YPPDIDIEWKSNGQPEPETKYSTTPAQLDSDGSY FLYSKLT VETNRWQQGTTFTCAVMHEALHNHYTE KSVSKSPGK	Иллюстративный Fc лошадиного IgG4 дикого типа
251	GPSVFIFPPKPKDVL MISRKPEVTCVVVDLGHDD PDVQFTWFVDGVETH TATTEPKEE QFNSTYRVVS VLPIQH QDWLSGKEFKCSVTSKALPAPVERTISK AKGQLRVPQVYVLAPHPDELA KNTVSVTCLVKDF YPPEIDVEWQSNEHPEPEGKYSTTPAQLNSDGSY FLYSKLSVETSRWKQGESFTCGVMHEAVENHYTQ KNVSHSPGK	Иллюстративный Fc лошадиного IgG5 дикого типа
252	GRPSVFIFPPNPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE NPDVKFNWYVDGVEAHTATTKAKEKQDNSTYRVV SVLPIQH QDWRRGKEFKCKVNNRALPAPVERTIT KAKGELQDPKVYILAPHREEVT KNTVSVTCLVKD FYPPDINVEWQSNEEPEPEVKYSTTPAQLDGDGS YFLYSKLT VETDRWEQGESFTCVVMHEAIRHTYR QKSITNFP GK	Иллюстративный Fc лошадиного IgG6 дикого типа
253	GPSVFIFPPKPKDVL MISRTPTVTCVVVDVGHDF PDVQFNWYVDGVETH TATTEPKQE QNNSTYRVVS ILAIQH KDWLSGKEFKCKVNNQALPAPVQKTISK PTGQPREPQVYVLAPHPDELSKNKVSVTCLVKDF YPPDIDIEWKSNGQPEPETKYSTTPAQLDGDGSY	Иллюстративный Fc лошадиного IgG7 дикого типа

	FLYSKLTVETNRWQQGTTFTCAVMHEALHNHYTE KSVSKSPGK	
254	GPSVFIFPPNPKDTLMITRTPEVTCVVVDVSQEN PDVKFNWYMDGVEVRTATTTRPKEEQFNSTYRVVS VLRIQHQQDWLSGKEFKCKVNNQALPQPIERTITK TKGRSQEPQVYVLAPHPDELSKSKVS <u>W</u> CLVKDF YPPEINIEWQSNGQPELETKYSTTQAQQDSGGSY FLYSKLSVDRNRWQQGTTFTCGVMHEALHNHYTQ KNVSKNPGK	Иллюстративный вариантный Fc лошадиного IgG1 Биспецифический выступ Т (130) W
255	GPSVFIFPPNPKDALMISRTPVVTCVVVNLSDQY PDVQFSWYVDNTEVHSAITKQREAEQFNSTYRVVS VLPIQHQQDWLSGKEFKCSVTNVGVPQPISRISR GKGPSRVPQVYVLPPHPDELAISKVS <u>W</u> CLVKDF YPPDISVEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSY FLYSKLSLETSRWQQVESFTCAVMHEALHNHFTK TDISESLGK	Иллюстративный вариантный Fc лошадиного IgG2 Биспецифический выступ Т (130) W
256	GPSVFIFPPKPKDVLMITRMPEVTCVLVDVSHDS SDVLFTHWYVDGTEVKTAKTMPNEEQNNSTYRVVS VLRIQHQQDWLNGKKFKCKVNNQALPAPVERTISK ATGQTRVPQVYVLAPHPDELSKNKVS <u>W</u> CLVKDF YPPDITVEWQSNEHPEPEGKYRTTEAQKDSGGSY FLYSKLTVEKDRWQQGTTFTCVVMHEALHNHVMQ KNISKNPGK	Иллюстративный вариантный Fc лошадиного IgG3 Биспецифический выступ Т (130) W
257	GPSVFIFPPKPKDVLMISRTPTVTCVVVDVGHDF PDVQFNWYVDGVETHHTATTEPKQEQFNSTYRVVS VLPIQHQQDWLSGKEFKCKVNNKALPAPVERTISA PTGQPREPQVYVLAPHRDELSKNKVS <u>W</u> CLVKDF YPPDIDIEWKSNGQPEPETKYSTTPAQLDSDGSY FLYSKLTVETNRWQQGTTFTCAVMHEALHNHYTE KSVSKSPGK	Иллюстративный вариантный Fc лошадиного IgG4 Биспецифический выступ Т (130) W
258	GPSVFIFPPKPKDVLMISRKPEVTCVVVDLGHDD PDVQFTWFVDGVETHHTATTEPKKEEQFNSTYRVVS VLPIQHQQDWLSGKEFKCSVTSKALPAPVERTISK AKGQLRVPQVYVLAPHPDELAKNNTVS <u>W</u> CLVKDF YPPEIDVEWQSNEHPEPEGKYSTTPAQLNSDGSY	Иллюстративный вариантный Fc лошадиного IgG5 Биспецифический выступ

	FLYSKLSVETSRWKQGESFTCGVMHEAVENHYTQ KNVSHSPGK	T (130) W
259	RPSVFI FPPNPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEN PDVKFNWYVDGVEAHTATTKAKEKQDNSTYRVVS VLPIQH QDWRRGKEFKCKVNNRALPAPVERTITK AKGELQDPKVYILAPHREEVTKN TVSV <u>W</u> CLVKDF YPPDINVEWQSNEEPEPEVKYSTTPAQLDGDGSY FLYSKLT VETDRWEQGESFTCVVMHEAIRHTYRQ KSITNFP GK	Иллюстративный вариантный Fc лошадиного IgG6 Биспецифический выступ T (130) W
260	GPSVFI FPPKPKDVLMI SRTPTVTCVVVDVGHDF PDVQFNWYVDGVETH TATTEPKQE QNNSTYRVVS ILAIQH KDWLSGKEFKCKVNNQALPAPVQKTISK PTGQPREPQVYVLAPHPDELSKNKVS <u>W</u> CLVKDF YPPDIDIEWKSNGQPEPETKYSTTPAQLDGDGSY FLYSKLT VETNRWQQGTTFTCAVMHEALHNHYTE KSVSKSP GK	Иллюстративный вариантный Fc лошадиного IgG7 Биспецифический выступ T (130) W
261	GPSVFI FPPNPKDTLMITRTPEVTCVVVDVSQEN PDVKFNWYMDGVEVRTATTRPKEEQFNSTYRVVS VLRIQH QDWLSGKEFKCKVNNQALPQPIERTITK TKGRSQEPQVYVLAPHPDELSKSKVS <u>S</u> <u>A</u> VKDF YPPEINIEWQSNGQPELETKYSTTQAQ QSDSDGSY FLYSKLSVDRNRWQQGTTFTCGVMHEALHNHYTQ KNVSKNPGK	Иллюстративный вариантный Fc лошадиного IgG1 Биспецифическая впадина T (130) S L (132) A
262	GPSVFI FPPNPKDALMI SRTPVVTCVVNLS DQY PDVQFSWYVDNTEVHSAITKQREAQFNSTYRVVS VLPIQH QDWLSGKEFKCSVTNVGVPQPISR AISR GKGPSRVPQVYVLPPHPDELA KSKVS <u>S</u> <u>A</u> VKDF YPPDISVEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSY FLYSKLSLET SRWQQVESFTCAVMHEALHNHFTK TDISESLGK	Иллюстративный вариантный Fc лошадиного IgG2 Биспецифическая впадина T (130) S L (132) A
263	GPSVFI FPPKPKDVLMI TRMPEVTCLVVDVSHDS SDVLFTWYVDGTEVK TAKTMPNEEQNNSTYRVVS VLRIQH QDWLNGKKFKCKVNNQALPAPVERTISK ATGQTRVPQVYVLAPHPDELSKNKVS <u>S</u> <u>A</u> VKDF YPPDITVEWQSNEHPEPEGKYRTTEAQKSDSDGSY	Иллюстративный вариантный Fc лошадиного IgG3 Биспецифическая впадина

	FLYSKLTVEKDRWQQGTTFTCVVMHEALHNHVMQ KNISKNPGK	T (130) S L (132) A
264	GPSVFIFPPKPKDVLMSRTPTVTCVVVDVGHDF PDVQFNWYVDGVETHHTATTEPKQEQFNSTYRVVS VLPIQHKDWLSGKEFKCKVNNKALPAPVERTISA PTGQPREPQVYVLAPHRDELSKNKVS V <u>SCA</u> VKDF YPPDIDIEWKSNGQPEPETKYSTTPAQLDSDGSY FLYSKLTVETNRWQQGTTFTCAVMHEALHNHYTE KSVSKSPGK	Иллюстративный вариантный Fc лошадиного IgG4 Биспецифическая впадина T (130) S L (132) A
265	GPSVFIFPPKPKDVLMSRKPEVTCVVVDLGHDD PDVQFTWFVDGVETHHTATTEPKKEEQFNSTYRVVS VLPIQHQDWLSGKEFKCSVTSKALPAPVERTISK AKGQLRVPQVYVLAPHPDELA K NTVSV V <u>SCA</u> VKDF YPPEIDVEWQSNEHPEPEGKYSTTPAQLNSDGSY FLYSKLSVETSRWKQGESFTCGVMHEAVENHYTQ KNVSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc лошадиного IgG5 Биспецифическая впадина T (130) S L (132) A
266	<u>R</u> PSVFIFPPNPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEN PDVKFNWYVDGVEAHTATTKAKEKQDNSTYRVVS VLPIQHQDWRRGKEFKCKVNNRALPAPVERTITK AKGELQDPKVYILAPHREEVT K NTVSV V <u>SCA</u> VKDF YPPDINVEWQSNEEPEPEVKYSTTPAQLDGDGSY FLYSKLTVETDRWEQGESFTCVVMHEAIRHTYRQ KSITNFPKGK	Иллюстративный вариантный Fc лошадиного IgG6 Биспецифическая впадина T (130) S L (132) A
267	GPSVFIFPPKPKDVLMSRTPTVTCVVVDVGHDF PDVQFNWYVDGVETHHTATTEPKQEQQNSTYRVVS ILAIQHKDWLSGKEFKCKVNNQALPAPVQKTISK PTGQPREPQVYVLAPHPDELSKNKVS V <u>SCA</u> VKDF YPPDIDIEWKSNGQPEPETKYSTTPAQLDGDGSY FLYSKLTVETNRWQQGTTFTCAVMHEALHNHYTE KSVSKSPGK	Иллюстративный вариантный Fc лошадиного IgG7 Биспецифическая впадина T (130) S L (132) A
278	TVSGFSLSRYSVH	клон M3 CDR-H1
279	GMIWGGGST	клон M3 CDR-H2
280	TYRGYALDY	клон M3 CDR-H3
281	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITC	клон M3 HC-FR1
282	WVRQPPGKGLEWL	клон M3 HC-FR2

283	DYNSVFKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTA MYTCAR	клон М3 HC-FR3
284	WGQGTSTVTVSS	клон М3 HC-FR4
285	RASQDISNYLN	клон М3 CDR-L1
286	YYTSRLQS	клон М3 CDR-L2
287	QQANTLPLT	клон М3 CDR-L3
288	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC	клон М3 LC-FR1
289	WYQQKPDGTVKLLI	клон М3 LC-FR2
290	GVPSRFSGSGSGTDYCLTISNLEQEDIATYFC	клон М3 LC-FR3
291	FGSGTKLELK	клон М3 LC-FR4
292	QVQLKESGPGLVAPSQSLSTCTVSGFSLSRYSV HWVRQPPGKGLEWLGMIWGGGSTDYNSVFKSRLS ISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYCARTYRGY ALDYWGQGTSTVTVSS	клон М3 переменная область HC
293	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLN WYQQKPDGTVKLLIYYTSRLQSGVPSRFSGSGSG TDYCLTISNLEQEDIATYFCQQANTLPLTFGSGT KLELK	клон М3 переменная область LC
294	TVSGFSLSRYSVH	клон М5 CDR-H1
295	GMIWGGGST	клон М5 CDR-H2
296	TYRGYALDY	клон М5 CDR-H3
297	QVQLKESGPGLVAPSQSLSTCT	клон М5 HC-FR1
298	WVRQPPGKGLEWL	клон М5 HC-FR2
299	DYNSVFKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTA MYTCAR	клон М5 HC-FR3
300	WGQGTSTVTVSS	клон М5 HC-FR4
301	RASQDISNYLN	клон М5 CDR-L1
302	YYTSRLQS	клон М5 CDR-L2
303	QQANTLPLT	клон М5 CDR-L3
304	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC	клон М5 LC-FR1
305	WYQQKPDGTVKLLI	клон М5 LC-FR2
306	GVPSRFSGSGSGTDYCLTISNLEQEDIATYFC	клон М5 LC-FR3
307	FGSGTKLELK	клон М5 LC-FR4
308	QVQLKESGPGLVAPSQSLSTCTVSGFSLSRYSV HWVRQPPGKGLEWLGMIWGGGSTDYNSVFKSRLS	клон М5 переменная область HC

	ISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDETAMYYCARTYRGY ALDYWGQGTSTVTVSS	
309	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLN WYQQKPDGTVKLLIYYTSRLQSGVPSRFSGSGSG TDYCLTISNLEQEDIATYFCQQANTLPLTFGSGT KLELK	клон М5 переменная область LC
310	KASGYTFTSYDIN	клон М8 CDR-H1
311	GWYIPGDGSTK	клон М8 CDR-H2
312	SSFVV	клон М8 CDR-H3
313	QVQLQQSGPELVKPGALVKISC	клон М8 HC-FR1
314	WVKQRPQGGLWLI	клон М8 HC-FR2
315	YNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAV YFCAR	клон М8 HC-FR3
316	WGAGTTVTVSS	клон М8 HC-FR4
317	KASDPINNWLAI	клон М8 CDR-L1
318	SGATSLET	клон М8 CDR-L2
319	HQYWSIPYT	клон М8 CDR-L3
320	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITC	клон М8 LC-FR1
321	WYQQKPGNAPRLLI	клон М8 LC-FR2
322	GVPSRISGSGSGKDYSLSITSLQTEDIATYYC	клон М8 LC-FR3
323	FGGGTKLEIK	клон М8 LC-FR4
324	QVQLQQSGPELVKPGALVKISCKASGYTFTSYDI NWKQRPQGGLWIGWYIPGDGSTKYNEKFKGKA TLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARSSFV VWGAGTTVTVSS	клон М8 переменная область HC
325	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDPINNWLAI WYQQKPGNAPRLLISGATSLETGVPSRISGSGSG KDYSLSITSLQTEDIATYYCHQYWSIPYTFGGGT KLEIK	клон М8 переменная область LC
326	AASGFTFSSFGMH	клон М9 CDR-H1
407	ASGFTFSSFGMH	Альтернативные М9 CDR-H1
327	AYIRSDSSTIY	клон М9 CDR-H2
328	SGYYGSFSLTY	клон М9 CDR-H3
329	DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSC	клон М9 HC-FR1

330	WVRQAPEKGLEWV	клон М9 HC-FR2
331	YADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDAM YYCAR	клон М9 HC-FR3
332	WGQGTLLTVSA	клон М9 HC-FR4
333	SASSSVSSNYLH	клон М9 CDR-L1
334	YRTSNLPS	клон М9 CDR-L2
335	QQGSGMLT	клон М9 CDR-L3
336	EIVLTQSPTTMAASPGEKITITC	клон М9 LC-FR1
337	WYQQKPGFSPKLLI	клон М9 LC-FR2
338	GVPARFFGSGSGTSYSLTIGTMEAEDVATYYC	клон М9 LC-FR3
339	FGAGTKLELK	клон М9 LC-FR4
340	DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSSFGM HWVRQAPEKGLEWVAYIRSDSSTIYYADTVKGRF TISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDAMYYCARS GSFSLTYWGQGTLLTVSA	клон М9 переменная область HC
341	EIVLTQSPTTMAASPGEKITITCSASSSVSSNYL HWYQQKPGFSPKLLIYRTSNLPSGVPARFFGSGS GTSYSLTIGTMEAEDVATYYCQQGSGMLT FGAGTKLELK	клон М9 переменная область LC
342	EVQLVESGGDLVKPAGSLRLSCTVSGFSLSRYSV HWVRQAPGKGLEWLGMIWGGGSTDYNSVVKGRFT ISRDNKNTVYLQMNSLRAEDTAMYYCARTYRGY ALDYWGQGTLLTVSS	Канинизированный клон М3 переменная область HC v1
343	ELTLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFSLSRYSV HWIRQPRGRGLELLGMIWGGGSTDYNPAFQGRIS ITADTAKNQFSLQLSSMTTEDTAVYYCARTYRGY ALDYWGQGTLLTVSS	Канинизированный клон М3 переменная область HC v2
344	DIVMTQTPLSLSVSPGEPASISCRASQDISNYLN WYLQKAGQSPRLLIYYTSRLQSGVPDRFSGSGSG TDFTLRIGRVEAEDAGIYFCQQANTLPLTFGQGT RLEVR	Канинизированный клон М3 переменная область LC v1
345	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSASGFTFSSFGM HWVRQAPGKGLEWVAYIRSDSSTIYYADAVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCARS GSFSLTYWGQGTLLTVSS	Канинизированный клон М9 переменная область HC v1

346	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSFGM HWVRQAPGKGLQWVAYIRSDSSTIYYADAVKGRF TISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAMYYCARSGYY GSFSLTYWGQGLVTVSS	Канинизированный клон М9 переменная область HC v2
347	DIMLTQTPLSLVSPGEPASISCSASSSVSSNYL HWYLQKAGQSPRLLIYRTSNLPSGVPDRFSGSGS GTDFTLRIGRVEAEDAGIYYCQQGSGMLTFGQGT RLEVR	Канинизированный клон М9 переменная область LC v1
408	DIVMTQTPLSLVSPGEPASISCSASSSVSSNYL HWYLQKAGQSPRLLIYRTSNLPSGVPDRFSGSGS GTDFTLRISRVEAEDAGIYYCQQGSGMLTFGQGT KLEIK	Канинизированный клон М9 переменная область LC v2
348	EVQLVESGGDLVKPAGSLRLSCTVSGFSLSRYSV HWVRQAPGKGLEWLGMWGGGSTDYNSVVKGRFT ISRDNANTVYLQMNSLRAEDTAMYYCARTYRGY ALDYWGQGLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTS GSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTF PSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAH PASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPE <u>P</u> L GGPSVFIFFPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDR <u>E</u> DPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVV SVLPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTVSLTCLIKD FFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPQLDEDGS YFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYT QESLSHSPGK	Канинизированный клон М3 переменная область HC v1 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -
349	ELTLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFSLSRYSV HWIRQPRGRGLELLGMWGGGSTDYNPAFQGRIS ITADTAKNQFSLQLSSMTTEDTAVYYCARTYRGY ALDYWGQGLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTS GSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTF PSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAH PASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPE <u>P</u> L GGPSVFIFFPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDR <u>E</u> DPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVV	Канинизированный клон М3 переменная область HC v2 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -

	SVLPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKD FFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDEDGS YFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYT QESLSHSPGK	
350	DIVMTQTPLSLSVSPGEPASISCRASQDISNYLN WYLQKAGQSPRLLIYYTSRLQSGVPDRFSGSGSG TDFTLRIGRVEAEDAGIYFCQQANTLPLTFGQGT RLEVRRNDAQPAVYLFQPSPDQLHTGSASVVCLL NSFYPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDKDS TYSLSSTLTMSSTEYLSHELYSCEITHKSLPSTL IKSFQRSECQRVD	Канинизированный клон М3 переменная область LC v1 и константная область собачьей легкой цепи к
351	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFGM HWVRQAPGKGLEWVAYIRSDSSTIYYADAVKGRF TISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAMYICARSGYY GSFSLTYWGQGLTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCG STSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGV HTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCN VAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAP E <u>P</u> LGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDL D <u>R</u> EDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTY RVSVLPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNNKALPSPIER TISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCL IKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDE DGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHN HYTQESLSHSPGK	Канинизированный клон М9 переменная область HC v1 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -
352	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSFGM HWVRQAPGKGLQWVAYIRSDSSTIYYADAVKGRF TISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAMYICARSGYY GSFSLTYWGQGLTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCG STSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGV HTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCN VAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAP E <u>P</u> LGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDL D <u>R</u> EDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTY	Канинизированный клон М9 переменная область HC v2 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -

	RVSVSLPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNNKALPSPIER TISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCL IKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDE DGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHN HYTQESLSHSPGK	
353	DIMLTQTPLSLSVSPGEPASISCSASSSVSSNYL HWYLQKAGQSPRLLIYRTSNLPSGVPDRFSGSGS GTDFTLRIGRVEAEDAGIYYCQQGSGMLTFGQGT RLEVRRNDAQPAVYLFQPSPDQLHTGSASVVCLL NSFYPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDKDS TYSLSSTLTMSSTEYLSHELYSCEITHKSLPSTL IKSFQRSECQRVD	Канинизированный клон М9 вариабельная область LC v1 и константная область собачьей легкой цепи к
409	DIVMTQTPLSLSVSPGEPASISCSASSSVSSNYL HWYLQKAGQSPRLLIYRTSNLPSGVPDRFSGSGS GTDFTLRISRVEAEDAGIYYCQQGSGMLTFGQGT KLEIKRNDAPAVYLFQPSPDQLHTGSASVVCLL NSFYPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDKDS TYSLSSTLTMSSTEYLSHELYSCEITHKSLPSTL IKSFQRSECQRVD	Канинизированный клон М9 вариабельная область LC v2 и константная область собачьей легкой цепи к
354	DFMGSENHTCVPEN	Эпитоп собачьего IL4R М3
355	GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQCQWKMDHPTNCSA	эпитоп 1 собачьего IL4R М8
356	REDSVCVCSMPI	эпитоп 2 собачьего IL4R М8
357	REDSVCVC SMPIDDAVEADV	эпитоп собачьего IL4R М9
379	MGVPRPRSWGLGFLLFLLPTLRAADSHLSLLYHL TAVSAPPPGTPAFWASGWLGPQQYLSYNNLRAQA EPYGAWVWENQVSWYWEKETDRLRTKEGLFLEAL KALGDGGPYTLQGLLGCELGPDNTSVPVAKFALN GEDFMTFDPKLGTWNGDWPETETVSKRWMQQAGA VSKERTFLLYSCPQRLLGHLERGRGNLEWKEPPS MRLKARPGSPGFSVLTCSAFSFYPPPELQLRFLRN GLAAGSGEGDFGPNGDGSFHAWSSSLTVKSGDEHH	Иллюстративный собачий FcRn с poly- His

	YRCLVQHAGLPQPLTVELESPAKSSSGSHHHHHH	
380	MAPRPALATAGFLALLLILLAACRLDAVQHPPKI QVYSRHPAENGKPNFLNCYVSGFHPPEIEIDLLK NGKEMKAEQTDLSFSKDWTFYLLVHTEFTPNEQD EFSCRVKHVTLSSEPQIVKWDRDN	Иллюстративный собачий B2M
381	PAPEMLGGPSVFI FPPKPKDTL <u>E</u> IARTPEVTCVV VDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B Белок + C1q + CD16 + L(23)F (F00)
382	PAPEMLGGPSVFI FPPKPKDTL <u>Y</u> IARTPEVTCVV VDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B Белок + C1q + CD16 + L(23)Y (Y00)
383	PVPEPLGGPSVLI FPPKPKD <u>T</u> <u>L</u> <u>F</u> <u>I</u> AARTPEVTCVV LDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQSREQQFN GTYRVVSVLP <u>I</u> <u>G</u> HQDWLTGKEFKCRVNHIDLSPSP IERTISKARGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVS ITCLIKDFYPPDIDVEWQSNQQEPPERKHRMTPP QLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHE <u>A</u> <u>L</u> <u>H</u> NHYTDLSLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-A (F00; Белок A+; C1q -; CD16 -) I(21)T; R(23)F; T(25)A; E(80)G; T(205)A; Q(207)H
384	<u>P</u> <u>A</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>M</u> LGGPSVLI FPPKPKD <u>T</u> <u>L</u> <u>L</u> <u>I</u> AARTPEVTCVV <u>V</u> <u>D</u> <u>L</u> <u>D</u> <u>P</u> <u>E</u> DPEVQISWFVDGKEVHTAKTQSRE <u>E</u> QFN GTYRVVSVLP <u>I</u> <u>G</u> HQDWLTGKEFK <u>K</u> <u>V</u> <u>N</u> <u>N</u> <u>K</u> <u>A</u> LSPSP IERTISKARGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVS ITCLIKDFYPPDIDVEWQSNQQEPPERKHRMTPP QLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHE <u>A</u> <u>L</u> <u>H</u> NHYTDLSLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-A (Белок A+; C1q +; CD16 +) V2A; P5M; I21T; R23L; T25A; L35V; G38D; R39P; Q65E;

		E80G; R93K; H96N; I97K; D98A; T205A; Q207H
385	PVPESLGGPSVFIFPPKPKD <u>TL</u> <u>F</u> <u>I</u> AARTPEITCVV LDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQPREQQFN STYRVVSVLP <u>I</u> <u>G</u> HQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPKELSSSDTVT LTCLIKDFFPPEIDVEWQSNGQPEPESKYHTTAP QLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVMHE <u>AL</u> <u>H</u> NHYTDLSLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-D (F00; Белок A+; C1q -; CD16 -) I(21)T; R(23)F; T(25)A; E(80)G; Q(205)A; Q(207)H
386	P <u>A</u> PE <u>M</u> LGGPSVFIFPPKPKD <u>TL</u> <u>L</u> <u>I</u> AARTPEITCVV <u>V</u> <u>D</u> <u>L</u> <u>D</u> <u>P</u> EDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQPRE <u>E</u> QFN STYRVVSVLP <u>I</u> <u>G</u> HQDWLTGKEFKC <u>K</u> VN <u>NKA</u> LPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPKELSSSDTVT LTCLIKDFFPPEIDVEWQSNGQPEPESKYHTTAP QLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVMHE AL <u>H</u> NHYTDLSLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-D (Белок A+; C1q +; CD16 +) V2A; S5M; I21T; R23L; T25A; L35V; G38D; R39P; Q65E; E80G; R93K; H96N; I97K; G98A; Q207H
387	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVV VDLDPEDPEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLP <u>I</u> <u>G</u> H <u>Y</u> DWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B (0Y0) Белок + C1q + CD16 + Q(82)Y (0Y0)
388	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVV VDLDPEDPEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLP <u>I</u> <u>G</u> H <u>Y</u> DWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B (0YH) Gln82Tyr Asn207His

	LH <u>H</u> HYTQESLSHSPGK	
389	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVV VDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLPIGH <u>Y</u> DWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPEESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LH <u>Y</u> HYTQESLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B (0YY) Gln82Tyr Asn207Tyr
390	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVV VDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPEESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LH <u>Y</u> HYTQESLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B (00Y) Asn207Tyr
391	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTL <u>Y</u> I <u>TRE</u> PEVTCVV VDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPEESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B (YTE) Leu23Tyr Ala25Thr Thr27Glu
392	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTL <u>F</u> IARTPEVTCVV VDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNN <u>IGL</u> PSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPEESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B Белок + C1q - CD16 - K(93)R K(97)I A(98)G L(23)F (F00)
393	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTL <u>Y</u> IARTPEVTCVV VDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNN <u>IGL</u> PSP	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B

	IERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Белок + C1q - CD16 - K(93)R K(97)I A(98)G L(23)Y (Y00)
394	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVV VDLDPEDPEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFN GTYRVVSVLPIGHYDWLKGKQFTCRVNNIGLPSPI IERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQ LDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Иллюстративный вариантный Fc собачьего IgG-B Белок + C1q - CD16 - K(93)R K(97)I A(98)G Q(82)Y (0Y0)
395	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCKASGYTFTSYVM HWVRQAPGQGLEWVAYINPNNDGTFYNGAVKGRF TISRDNARNTLYLQMNSLRSED TAVYYCAAFYYG FAYWGQGT LVT VSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSG STVALACLVSGYFPEPVT VSWNSGSLTSGVHTFP SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLG GPSVFIFPPKPKDTLFIARTPEVTCVVVDLDPED PEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFN GTYRVVS VLPIGHQDWLKGKQFTCRVNNIGLPSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDF FPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	Канинизированный клон I варибельная область HC v1 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -, F00
396	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVM HWVRQAPGQGLEWMGYINPNNDGTFYNGKFQGRV TLTADTSTSTAYMELSSLRAGDIAVYYCAAFYYG FAYWGQGT LVT VSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSG	Канинизированный клон I варибельная область HC v2 и вариантный собачий

	STVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFP SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLG GPSVFIFPPKPKDTL <u>F</u> IARTPEVTCVVVDLDPED PEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFNGTYRVVS VLPIGHQDWLKGKQFTC <u>RVNNIGL</u> PSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDF FPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	IgG-B C1q -, CD16 -, F00
397	EVQLVQSAAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVM HWVRQAPGQGLEWIGYINPNNDGTFYNGKFQGRV TLTADTSTGTITYTELSSLRAEDTAVYYCAAFYYG FAYWGQGTLLTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSG STVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFP SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLG GPSVFIFPPKPKDTL <u>F</u> IARTPEVTCVVVDLDPED PEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFNGTYRVVS VLPIGHQDWLKGKQFTC <u>RVNNIGL</u> PSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDF FPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	Канинизированный клон I варибельная область HC v3 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -, F00
398	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVM HWVRQAPGQGLEWMGYINPNNDGTFYNGKFQGRV TLTADTSTSTAYMELSSLRAGDIAVYYCAAFYYG FAYWGQGTLLTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSG STVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFP SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLG GPSVFIFPPKPKDTL <u>F</u> IARTPEVTCVVVDLDPED PEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFNGTYRVVS VLPIGHQDWLKGKQFTC <u>RVNNIGL</u> PSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDF	Канинизированный клон I варибельная область HC v4 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -, F00

	FPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	
410	EVQLVESGGDLVKPAGSLRLSCTVSGFSLSRYSV HWVRQAPGKGLEWLGMIWGGGSTDYNSVVKGRFT ISRDNAKNTVYVLQMNSLRAEDTAMYYCARTYRGY ALDYWGQGTLLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTS GSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTF PSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAH PASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEML GGPSVFIFPPKPKDTL <u>F</u> IAARTPEVTCVVVDLDPE DPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVV SVLPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNN <u>I</u> GLPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKD FFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDEDGS YFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYT QESLSHSPGK	Канинизированный клон М3 переменная область HC v1 и вариантный собачий IgG-B Clq -, CD16 -, F00
411	ELTLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFSLSRYSV HWIRQPRGRGLELLGMIWGGGSTDYNPAFQGRIS ITADTAKNQFSLQLSSMTTEDTAVYYCARTYRGY ALDYWGQGTLLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTS GSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTF PSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAH PASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEML GGPSVFIFPPKPKDTL <u>F</u> IAARTPEVTCVVVDLDPE DPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVV SVLPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNN <u>I</u> GLPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKD FFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDEDGS YFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYT QESLSHSPGK	Канинизированный клон М3 переменная область HC v2 и вариантный собачий IgG-B Clq -, CD16 -, F00
412	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFGM HWVRQAPGKGLEWVAYIRSDSSTIYYADAVKGRF TISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCARSGYY GSFSLTYWGQGTLLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCG	Канинизированный клон М9 переменная область HC v1 и вариантный собачий

	STSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGV HTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCN VAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAP EMLGGPSVFIFPPKPKDTL<u>F</u>IARTPEVTCVVVDL DPEDPEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTC<u>R</u>VNN<u>I</u>GLPSPIER TISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCL IKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDE DGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHN HYTQESLSHSPGK	IgG-B C1q -, CD16 -, F00
413	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSFGM HWVRQAPGKGLQWVAYIRSDSSTIYYADAVKGRF TISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAMYCARSGYY GSFSLTYWGQGLTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCG STSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGV HTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCN VAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAP EMLGGPSVFIFPPKPKDTL<u>F</u>IARTPEVTCVVVDL DPEDPEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTC<u>R</u>VNN<u>I</u>GLPSPIER TISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCL IKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDE DGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHN HYTQESLSHSPGK	Канинизированный клон М9 переменная область HC v2 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -, F00
399	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCKASGYTFTSYVM HWVRQAPGQGLEWVAYINPNNDGTFYNGAVKGRF TISRDNARNTLYLQMNSLRSED TAVYYCAAFYYG FAYWGQGLTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSG STVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFP SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLG GPSVFIFPPKPKDTL<u>Y</u>IARTPEVTCVVVDLDPED PEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFNGTYRVVS VLPIGHQDWLKGKQFTC<u>R</u>VNN<u>I</u>GLPSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDF	Канинизированный клон I переменная область HC v1 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -, Y00

	FPPDIDVEWQSNQEQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	
400	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVM HWVRQAPGQGLEWMGYINPNNDGTFYNGKFQGRV TLTADTSTSTAYMELSSLRAGDIAVYYCAAFYYG FAYWGQGTLLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSG STVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFP SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLG GPSVFIFPPKPKDTL <u>Y</u> IARTPEVTCVVVDLDPED PEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVS VLPIGHQDWLKGKQFTC <u>RVNNIGL</u> PSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDF FPPDIDVEWQSNQEQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	Канинизированный клон I переменная область HC v2 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -, Y00
401	EVQLVQSAAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVM HWVRQAPGQGLEWIGYINPNNDGTFYNGKFQGRV TLTADTSTGTITYTELSSLRAEDTAVYYCAAFYYG FAYWGQGTLLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSG STVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFP SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLG GPSVFIFPPKPKDTL <u>Y</u> IARTPEVTCVVVDLDPED PEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVS VLPIGHQDWLKGKQFTC <u>RVNNIGL</u> PSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDF FPPDIDVEWQSNQEQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	Канинизированный клон I переменная область HC v3 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -, Y00
402	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVM HWVRQAPGQGLEWMGYINPNNDGTFYNGKFQGRV TLTADTSTSTAYMELSSLRAGDIAVYYCAAFYYG FAYWGQGTLLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSG	Канинизированный клон I переменная область HC v4 и вариантный собачий

	STVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFP SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLG GPSVFIFPPKPKDTL <u>Y</u> IARTPEVTCVVVDLDPED PEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVS VLPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNN <u>I</u> GLPSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDF FPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	IgG-B C1q -, CD16 -, Y00
414	EVQLVESGGDLVKPAGSLRLSCTVSGFSLSRYSV HWVRQAPGKGLEWLGMWGGGSTDYNVVKGRFT ISRDNAKNTVYLQMNSLRAEDTAMYYCARTYRGY ALDYWGQGTLLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTS GSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTF PSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAH PASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEML GGPSVFIFPPKPKDTL <u>Y</u> IARTPEVTCVVVDLDPED DPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVV SVLPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNN <u>I</u> GLPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKD FFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPQLDEDGS YFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYT QESLSHSPGK	Канинизированный клон М3 переменная область HC v1 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -, Y00
415	ELTLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFSLSRYSV HWIRQPRGRGLELLGMWGGGSTDYNPAFQGRIS ITADTAKNQFSLQLSSMTTEDTAVYYCARTYRGY ALDYWGQGTLLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTS GSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTF PSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAH PASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEML GGPSVFIFPPKPKDTL <u>Y</u> IARTPEVTCVVVDLDPED DPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVV SVLPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNN <u>I</u> GLPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKD	Канинизированный клон М3 переменная область HC v2 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -, Y00

	FFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDEDGS YFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYT QESLSHSPGK	
416	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFGM HWVRQAPGKGLEWVAYIRSDSSTIYYADAVKGRF TISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAMYYCARSGYY GSFSLTYWGQGTLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCG STSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGV HTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCN VAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAP EMLGGPSVFIFPPKPKDTL <u>Y</u> IARTPEVTCVVVDL DPEDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNN <u>I</u> GLPSPIER TISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCL IKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDE DGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHN HYTQESLSHSPGK	Канинизированный клон М9 переменная область HC v1 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -, Y00
417	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSFGM HWVRQAPGKGLQWVAYIRSDSSTIYYADAVKGRF TISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAMYYCARSGYY GSFSLTYWGQGTLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCG STSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGV HTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCN VAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAP EMLGGPSVFIFPPKPKDTL <u>Y</u> IARTPEVTCVVVDL DPEDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTC <u>R</u> VNN <u>I</u> GLPSPIER TISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCL IKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDE DGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHN HYTQESLSHSPGK	Канинизированный клон М9 переменная область HC v2 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -, Y00
403	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCKASGYTFTSYVM HWVRQAPGQGLEWVAYINPNNDGTFYNGAVKGRF TISRDNARNTLYLQMNSLRSEDVAVYYCAAFYYG FAYWGQGTLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSG	Канинизированный клон I переменная область HC v1 и вариантный собачий

	STVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFP SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLG GPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPED PEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVS VLPIGH <u>Y</u> DWLKGKQFTC <u>RVNNIG</u> LPSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDF FPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	IgG-B C1q -, CD16 -, 0Y0
404	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVM HWVRQAPGQGLEWMGYINPNNDGTFYNGKFQGRV TLTADTSTSTAYMELSSLRAGDIAVYYCAAFYYG FAYWGQGTLLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSG STVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFP SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLG GPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPED PEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVS VLPIGH <u>Y</u> DWLKGKQFTC <u>RVNNIG</u> LPSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDF FPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	Канинизированный клон I переменная область HC v2 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -, 0Y0
405	EVQLVQSAAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVM HWVRQAPGQGLEWIGYINPNNDGTFYNGKFQGRV TLTADTSTGTTYTELSSLRAEDTAVYYCAAFYYG FAYWGQGTLLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSG STVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFP SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLG GPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPED PEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVS VLPIGH <u>Y</u> DWLKGKQFTC <u>RVNNIG</u> LPSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDF	Канинизированный клон I переменная область HC v3 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -, 0Y0

	FPPDIDVEWQSNQGQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	
406	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVM HWVRQAPGQGLEWMGYINPNNDGTFYNGKFQGRV TLTADTSTSTAYMELSSLRAGDIAVYYCAAFYYG FAYWGQGTLLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSG STVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFP SVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHP ASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLG GPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPED PEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFNGTYRVVS VLPIGHYDWLKGKQFTCRVNNIGLPSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDF FPPDIDVEWQSNQGQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	Канинизированный клон I переменная область HC v4 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -, 0Y0
418	EVQLVESGGDLVKPAGSLRLSCTVSGFSLSRYSV HWVRQAPGKGLEWLGMIWGGGSTDYNSVVKGRFT ISRDNAKNTVYVYLMNSLRAEDTAMYYCARTYRGY ALDYWGQGTLLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTS GSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTF PSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAH PASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEML GGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPE DPEVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFNGTYRVV SVLPIGHYDWLKGKQFTCRVNNIGLPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKD FFPPDIDVEWQSNQGQEPESKYRTTPPQLDEDGS YFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYT QESLSHSPGK	Канинизированный клон M3 переменная область HC v1 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -, 0Y0
419	ELTLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFSLSRYSV HWIRQPRGRGLELLGMIWGGGSTDYNSPAFQGRIS ITADTAKNQFSLQLSSMTTEDTAVYYCARTYRGY ALDYWGQGTLLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTS	Канинизированный клон M3 переменная область HC v2 и вариантный собачий

	GSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTF PSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAH PASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEML GGPSVFI FPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPE DPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVV SVLPIGH<u>Y</u>DWLKGKQFTC<u>R</u>VNN<u>I</u>GLPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKD FFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDEDGS YFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYT QESLSHSPGK	IgG-B C1q -, CD16 -, 0Y0
420	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFGM HWVRQAPGKGLEWVAYIRSDSSTIYYADAVKGRF TISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAMYYCARSGYY GSFSLTYWGQGTLLTVSSASTTAPSVFPLAPSCG STSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGV HTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCN VAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAP EMLGGPSVFI FPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDL DPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGH<u>Y</u>DWLKGKQFTC<u>R</u>VNN<u>I</u>GLPSPIER TISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCL IKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDE DGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHN HYTQESLSHSPGK	Канинизированный клон М9 переменная область HC v1 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -, 0Y0
421	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSFGM HWVRQAPGKGLQWVAYIRSDSSTIYYADAVKGRF TISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAMYYCARSGYY GSFSLTYWGQGTLLTVSSASTTAPSVFPLAPSCG STSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGV HTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCN VAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAP EMLGGPSVFI FPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDL DPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGH<u>Y</u>DWLKGKQFTC<u>R</u>VNN<u>I</u>GLPSPIER TISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCL	Канинизированный клон М9 переменная область HC v2 и вариантный собачий IgG-B C1q -, CD16 -, 0Y0

	IKDFFPPDIDVEWQSNQEQEPESKYRTPPQLDE DGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMNEALHN NYTQESLSHSPGK	
--	--	--

Описание некоторых вариантов осуществления

[0026] Представлены антитела, которые связывают собачий IL4R и/или кошачий IL4R. Также представлены тяжелые цепи и легкие цепи антител, которые способны образовывать антитела, которые связывают IL4R. Кроме того, представлены антитела, тяжелые цепи и легкие цепи, содержащие одну или несколько конкретных определяющих комплементарность областей (CDR). Представлены полинуклеотиды, кодирующие антитела против собачьего или кошачьего IL4R. Также представлены способы получения или очистки антител против собачьего или кошачьего IL4R. Представлены способы лечения с использованием антител против собачьего или кошачьего IL4/IL13. Такие способы включают без ограничения способы лечения индуцированных IL4 состояний и/или индуцированных IL13 состояний у видов домашних животных. Представлены способы обнаружения растворимого IL4R в образце видов домашних животных. Также представлены способы скрининга молекул, которые ингибируют сигнальную функцию IL4 и/или IL13 (например, антител против IL4R, против IL13R, против IL4 и против IL13 и микромолекулярных антагонистов IL4R, IL13R, IL4 и IL13).

[0027] Также представлены варианты Fc-полипептиды IgG домашних животных, например, из семейств псовых и кошачьих, обладающих повышенным связыванием с белком A, пониженным связыванием с C1q, пониженным связыванием с CD16, повышенным связыванием с FcRn, повышенной стабильностью, повышенной рекомбинантной выработкой и/или повышенным образованием шарнирных дисульфидов, которые можно использовать в контексте антител против собачьего или кошачьего IL4R, представленных в данном документе. Кроме того, в данном документе представлены варианты Fc-полипептиды IgG и варианты константные области легкой цепи домашних животных, например, из семейств псовых, кошачьих и лошадиных, для получения биспецифических антител, включая антитела против IL4R. В некоторых вариантах осуществления антитела против IL4R или фрагменты антител содержат вариантный Fc-полипептид IgG или вариантную константную область легкой цепи. Представлены способы получения антител против IL4R и биспецифических антител, содержащих варианты Fc-полипептиды IgG.

[0028] Представлены новые антитела, направленные против IL4R,

например, антитела, которые связываются с собачьим IL4R и/или кошачьим IL4R. Антитела против IL4R, представленные в данном документе, включают без ограничения моноклональные антитела, мышинные антитела, химерные антитела, канинизированные антитела, фелинизированные антитела и биспецифические антитела. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R представляет собой выделенное мышинное моноклональное антитело, такое как клон В, клон I, M3, M5, M8 или M9.

[0029] Гибридомные клоны получали после иммунизации мышей собачьим IL4R с использованием стандартной гибридомной технологии. Моноклональные антитела клон В, клон I, M3, M5, M8 и M9 были выбраны для дальнейшего исследования после скрининга методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), анализа аффинности связывания и анализа нейтрализации *in vitro*. Тяжелые и легкие цепи клона В и клон I секвенировали и анализировали путем выравнивания последовательностей (фиг. 1; SEQ ID NO: 27 (клон В HC), SEQ ID NO: 28 (клон В LC), SEQ ID NO: 49 (клон I HC) и SEQ ID NO: 50 (клон I LC)). Также секвенировали переменную область тяжелой (VH) и переменную область легкой (VL) цепей M3, M5, M8 и M9 (SEQ ID NO: 292 (M3 VH), SEQ ID NO: 293 (M3 VL), SEQ ID NO: 308 (M5 VH), SEQ ID NO: 309 (M5 VL), SEQ ID NO: 324 (M8 VH), SEQ ID NO: 325 (M8 VL), SEQ ID NO: 340 (M9 VH) и SEQ ID NO: 341 (M9 VL)).

[0030] Также в данном документе представлены аминокислотные последовательности моноклональных антител клон В и клон I. Иллюстративные консенсусные последовательности CDR идентифицировали как CDR-H1: GYTFTSYVMX₁ (SEQ ID NO: 1), где X₁ представляет H или N, CDR-H2: YINPX₂NDGTFYX₃GX₄X₅X₆G (SEQ ID NO: 2), где X₂ представляет K, A или N; X₃ представляет N или A; X₄ представляет K или A; X₅ представляет F или V; а X₆ представляет K или Q, или YINPX₂NDGT (SEQ ID NO: 268), где X₂ представляет K, A или N; CDR-H3: FX₇YGX₈AY (SEQ ID NO: 3), где X₇ представляет N или Y; а X₈ представляет I или F, CDR-L1: RASQEISGYLX₉ (SEQ ID NO: 4), где X₉ представляет S или A; CDR-L2: AASX₁₀X₁₁DX₁₂ (SEQ ID NO: 5), где X₁₀ представляет T или N; X₁₁ представляет R или L; а X₁₂ представляет S или T; и CDR-L3: X₁₃QYASYPWT (SEQ ID NO: 6), где X₁₃ представляет V или L.

[0031] Кроме того, представлены например, CDR переменной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 269 и SEQ ID NO: 9), CDR переменной области легкой цепи (SEQ ID NO:

14, SEQ ID NO: 15 и SEQ ID NO: 16), каркасные последовательности переменной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 270 и SEQ ID NO: 13) и каркасные последовательности переменной области легкой цепи (SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20) для моноклональных антител клон В. Аминокислотные последовательности переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи моноклональных антител клон В представлены с лидерной последовательностью и без нее (SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23 и SEQ ID NO: 24). Аминокислотные последовательности тяжелой цепи и легкой цепи клона В представлены с лидерной последовательностью и без нее (SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 и SEQ ID NO: 28).

[0032] В качестве другого примера представлены CDR переменной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 358, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 272 и SEQ ID NO: 31), CDR переменной области легкой цепи (SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 360, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 361, SEQ ID NO: 362 и SEQ ID NO: 38), каркасные последовательности переменной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 273 и SEQ ID NO: 35) и каркасные последовательности переменной области легкой цепи (SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41 и SEQ ID NO: 42) для моноклональных антител клон I. Аминокислотные последовательности переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи моноклональных антител клон I представлены с лидерной последовательностью и без нее (SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 и SEQ ID NO: 46). Аминокислотные последовательности тяжелой цепи и легкой цепи клона I представлены с лидерной последовательностью и без нее (SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49 и SEQ ID NO: 50).

[0033] В качестве другого примера представлены CDR переменной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 278, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 280), CDR переменной области легкой цепи (SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 286 и SEQ ID NO: 287), каркасные последовательности переменной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 281-284) и каркасные последовательности переменной области легкой цепи (SEQ ID NO: 288-291) для M3.

[0034] В качестве другого примера представлены CDR переменной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 296), CDR переменной области легкой цепи (SEQ ID NO:

301, SEQ ID NO: 302 и SEQ ID NO: 303), каркасные последовательности переменной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 297-300) и каркасные последовательности переменной области легкой цепи (SEQ ID NO: 304-307) для М5.

[0035] Кроме того, в данном документе для примера представлены CDR переменной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 310, SEQ ID NO: 311, SEQ ID NO: 312), CDR переменной области легкой цепи (SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 318 и SEQ ID NO: 319), каркасные последовательности переменной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 313-316) и каркасные последовательности переменной области легкой цепи (SEQ ID NO: 320-323) для М8.

[0036] Также в данном документе для примера представлены CDR переменной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 326, SEQ ID NO: 407, SEQ ID NO: 327 и SEQ ID NO: 328), CDR переменной области легкой цепи (SEQ ID NO: 333, SEQ ID NO: 334 и SEQ ID NO: 335), каркасные последовательности переменной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 329-332) и каркасные последовательности переменной области легкой цепи (SEQ ID NO: 336-339) для М9.

[0037] Также в данном документе представлены химерные, каннизированные и фелинизированные антитела, полученные из моноклональных антител клон В, клон I, М3, М5, М8 и М9. В некоторых вариантах осуществления представлены аминокислотные последовательности химерных антител, полученные из клона В, такие как SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53 и SEQ ID NO: 54. В некоторых вариантах осуществления представлены аминокислотные последовательности химерных антител, полученные из клона I, такие как SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57 и SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления представлены аминокислотные последовательности каннизированного клона В, такие как SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73 и SEQ ID NO: 74. В некоторых вариантах осуществления представлены аминокислотные последовательности каннизированного клона I, такие как SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 363, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 364, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 276, SEQ ID NO: 370, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 371, SEQ ID NO: 395, SEQ ID NO: 396, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 398, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 400, SEQ ID NO: 401, SEQ ID NO: 402, SEQ ID NO: 403, SEQ ID NO: 404, SEQ ID NO: 405, SEQ ID NO: 406, SEQ ID NO: 410, SEQ ID NO: 411, SEQ ID NO:

412, SEQ ID NO: 413, SEQ ID NO: 414, SEQ ID NO: 415, SEQ ID NO: 416, SEQ ID NO: 417, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 419, SEQ ID NO: 420 и SEQ ID NO: 421. В некоторых вариантах осуществления представлены аминокислотные последовательности фелинизированных антител, полученные из клона В, такие как SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 81. В некоторых вариантах осуществления представлены аминокислотные последовательности фелинизированных антител, полученные из клона I, такие как SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 372, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 374, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 377 и SEQ ID NO: 378. В некоторых вариантах осуществления представлены аминокислотные последовательности канинизированных антител, полученные из M3, такие как SEQ ID NO: 342, SEQ ID NO: 343, SEQ ID NO: 344, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 349 и SEQ ID NO: 350. В некоторых вариантах осуществления представлены аминокислотные последовательности канинизированных антител, полученные из M9, такие как SEQ ID NO: 345, SEQ ID NO: 346, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 408, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 352, SEQ ID NO: 353 и SEQ ID NO: 409.

[0038] В рамках настоящего изобретения числовые показатели, такие как K_d , рассчитаны на основе научных измерений и, таким образом, подвержены соответствующей погрешности измерения. В некоторых случаях численный показатель может включать числовые значения, которые округлены до ближайшего значимого разряда.

[0039] В рамках настоящего изобретения, если не указано иное, формы единственного числа означают «по меньшей мере один» или «один или несколько». В рамках настоящего изобретения, если не указано иное, термин «или» означает «и/или». В контексте множества зависимых пунктов формулы изобретения использование «или» при обратной ссылке на другие пункты формулы изобретения в качестве альтернативы относятся только к этим пунктам формулы изобретения.

[0040] Термин «антитело» в данном документе использован в самом широком смысле и охватывает различные структуры антител, включая без ограничения моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела (например, биспецифические (такие как биспецифические рекрутеры Т-клеток) и триспецифические антитела) и фрагменты антител (такие как Fab, F(ab')₂, ScFv, минитело, диатело, триантитело и тетратело) при условии, что они проявляют нужную антигенсвязывающую активность. Виды собак, кошек

и лошадей имеют разные разновидности (классы) антител, которые являются общими для многих млекопитающих.

[0041] Термин антитело включает без ограничения фрагменты, которые способны связываться с антигеном, такие как Fv, одноцепочечный Fv (scFv), Fab, Fab', dis-scFv, sdAb (однодоменное антитело) и (Fab')₂ (включая химически связанный F(ab')₂). Расщепление антител папаином дает два идентичных антигенсвязывающих фрагмента, называемых Fab-фрагментами, каждый из которых имеет один антигенсвязывающий сайт, и остаточный Fc-фрагмент, название которого отражает его способность легко кристаллизоваться. Обработка пепсином дает фрагмент F(ab')₂, который имеет два сайта связывания антигена и все еще способен сшивать антиген. Термин «антитело» также включает без ограничения химерные антитела, гуманизированные антитела и антитела различных видов, например, мышинные, человеческие, яванские, собачьи, кошачьи, лошадиные и так далее. Кроме того, для всех представленных в данном документе конструкций антител, также предполагается наличие вариантов, имеющих последовательности из других организмов. Таким образом, если раскрыт мышинный вариант антитела, специалисту в данной области будет понятно, как трансформировать антитело на основе мышинной последовательности в кошачью, собачью, лошадиную последовательность и так далее. Фрагменты антител также включают любую ориентацию одноцепочечных scFv, tandemных di-scFv, диател, tandemных tri-sdcFv, минител и так далее. Фрагменты антител также включают нанотела (sdAb, антитела, имеющие один мономерный домен, например, пару переменных доменов тяжелых цепей без легкой цепи). В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела может относиться к определенному виду (например, мышинный scFv или собачий scFv). Это обозначает последовательности по меньшей мере части областей, отличных от CDR, а не источник конструкции. В некоторых вариантах осуществления антитела содержат метку или конъюгированы со вторым фрагментом.

[0042] Термины «метка» и «обнаруживаемая метка» означают фрагмент, присоединенный к антителу или к его аналиту, чтобы сделать обнаруживаемой реакцию (например, связывание) между членами пары специфического связывания. меченый член пары специфического связывания называется «меченый с возможностью обнаружения». Таким образом, термин «меченый связывающий белок» относится к белку с внедренной меткой, которая обеспечивает идентификацию связывающего белка. В некоторых вариантах

осуществления метка представляет собой обнаруживаемый маркер, который может давать сигнал, поддающийся обнаружению с помощью визуальных или инструментальных средств, например, включение меченой радиоактивной меткой аминокислоты или присоединение к полипептиду биотинильных фрагментов, которые могут быть обнаружены с помощью меченого авидина (например стрептавидина, содержащего флуоресцентный маркер или ферментативную активность, которую можно обнаружить оптическими или колориметрическими способами). Примеры меток для полипептидов включают без ограничения следующие: радиоизотопы или радионуклиды (например ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho или ^{153}Sm); хромогены, флуоресцентные метки (например FITC, родамин, лантанидные люминофоры), ферментативные метки (например пероксидазу хрена, люциферазу, щелочную фосфатазу); хемилюминесцентные маркеры; биотинильные группы; заданные полипептидные эпитопы, распознаваемые вторичным репортером (например парные последовательности лейциновой молнии, сайты связывания вторичных антител, домены связывания металлов, метки эпитопов); и магнитные средства, такие как хелаты гадолиния. Репрезентативные примеры меток, обычно используемых для иммунологических анализов, включают фрагменты, которые продуцируют свет, например, соединения акридиния, и фрагменты, которые продуцируют флуоресценцию, например, флуоресцеин. В этом отношении сам фрагмент может не быть помечен детектируемым образом, но может стать детектируемым при реакции с еще одним фрагментом.

[0043] Термин «моноклональные антитела» относится к антителам из по существу гомогенной популяции антител, то есть отдельные антитела, составляющие популяцию, идентичны, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела обладают высокой специфичностью и направлены против одного антигенного сайта. Более того, в отличие от препаратов поликлональных антител, которые обычно включают разные антитела, направленные против разных детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело направлено против одной детерминанты антигена. Таким образом, образец моноклонального антитела может связываться с одним и тем же эпитопом на антигене. Модификатор «моноклональные» указывает на то, что антитела получены из по существу однородной популяции антител, и его не следует толковать как необходимость получения антител каким-либо конкретным способом. Например, моноклональные антитела могут быть получены

гибридным методом, впервые описанным Kohler and Milstein, 1975, Nature 256:495, или могут быть получены методами рекомбинантной ДНК, такими как описаны в патенте США № 4816567. Моноклональные антитела также могут быть выделены из фаговых библиотек, созданных с использованием методик, описанных, например, в McCafferty et al., 1990, Nature 348:552-554.

[0044] В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело, представляет собой выделенное мышинное антитело, выбранное из клона В, клона I, М3, М5, М8 и М9.

[0045] «Аминокислотная последовательность» означает последовательность аминокислотных остатков в пептиде или белке. Термины «полипептид» и «белок» использованы взаимозаменяемо для ссылки на полимер аминокислотных остатков и не ограничены минимальной длиной. Такие полимеры аминокислотных остатков могут содержать натуральные или ненатуральные аминокислотные остатки и включают в себя без ограничения пептиды, олигопептиды, димеры, тримеры и мультимеры аминокислотных остатков. определение охватывает и полноразмерные белки и их фрагменты. Термины также включают модификации полипептида после экспрессии, например, гликозилирование, сиамирование, ацетилирование, фосфорилирование и тому подобное. Кроме того, для целей настоящего раскрытия «полипептид» относится к белку, который содержит модификации, такие как делеции, добавления и замены (в общем консервативные по своей природе), нативной последовательности при условии, что белок сохраняет нужную активность. Эти модификации могут быть преднамеренными, например, в результате направленного мутагенеза, или могут быть случайными, например в результате мутаций хозяев, которые дают белки или погрешности из-за амплификации ПЦР.

[0046] В рамках настоящего изобретения «процентную (%) идентичность аминокислотных последовательностей» и «гомологию» в отношении последовательности пептида, полипептида или антитела определяют в процентах аминокислотных остатков в последовательности-кандидате, которые идентичны аминокислотным остаткам в конкретной пептидной или полипептидной последовательности после выравнивания последовательностей и введения при необходимости гэпов для достижения максимальной процентной идентичности последовательности и без учета каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательности. Выравнивание с целью определения процентной идентичности аминокислотной последовательности может быть достигнуто различными

способами, известными специалистам в данной области, например, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, например, программного обеспечения BLAST, BLAST-2, ALIGN или MEGALINE™ (DNASTAR). Специалисты в данной области могут определить соответствующие параметры для измерения выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей.

[0047] В некоторых вариантах осуществления вариант имеет по меньшей мере приблизительно 50% идентичность последовательности с эталонной молекулой нуклеиновой кислоты или полипептидом после выравнивания последовательностей и введения при необходимости гэпов для достижения максимальной процентной идентичности последовательности и без учета каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательности. Такие варианты включают, например, полипептиды, в которые на N- или C-конце полипептида добавлены, удалены один или несколько аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления вариант имеет по меньшей мере приблизительно 50% идентичность последовательности, по меньшей мере приблизительно 60% идентичность последовательности, по меньшей мере приблизительно 65% идентичность последовательности, по меньшей мере приблизительно 70% идентичность последовательности, по меньшей мере приблизительно 75% идентичность последовательности, по меньшей мере приблизительно 80% идентичность последовательности, по меньшей мере приблизительно 85% идентичность последовательности, по меньшей мере приблизительно 90% идентичность последовательности, по меньшей мере приблизительно 95% идентичность последовательности, по меньшей мере приблизительно 97% идентичность последовательности, по меньшей мере приблизительно 98% идентичность последовательности или по меньшей мере приблизительно 99% идентичность последовательности с последовательностью эталонной нуклеиновой кислоты или полипептида.

[0048] «Точечная мутация» представляет собой мутацию, которая включает один аминокислотный остаток. мутацией может быть потеря аминокислоты, замена одного аминокислотного остатка на другой или вставка дополнительного аминокислотного остатка.

[0049] «Аминокислотная замена» относится к замене одной аминокислоты в полипептиде на другую аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная замена представляет собой консервативную замену. Неограничивающие иллюстративные

консервативные аминокислотные замены показаны в таблице 2. Аминокислотные замены можно вводить в интересующую молекулу, а продукты подвергать скринингу на нужную активность, такую как сохраненное/улучшенное связывание антигена, пониженная иммуногенность, улучшенную ADCC или CDC, улучшенную рекомбинантную выработку и/или повышенную фармакокинетику.

[0050] Таблица 2

Исходный Остаток	Иллюстративные Замены
Ala (A)	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys; Gln; Asn
Asn (N)	Gln; His; Asp; Lys; Arg
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn; Glu
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Норлейцин
Leu (L)	Норлейцин; Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Тч (T)	Val; Ser
Trp (м)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Норлейцин

[0051] Аминокислоты можно сгруппировать согласно общим свойствам боковых цепей:

- (1) гидрофобные: Норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- (2) нейтральные гидрофильные: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- (3) кислотные: Asp, Glu;
- (4) основные: His, Lys, Arg;
- (5) остатки, которые влияют на ориентацию цепи: Gly, Pro;
- (6) ароматические: Trp, Tyr, Phe.

[0052] Неконсервативные замены влекут за собой замену члена

одного из этих классов на другой класс.

[0053] В рамках настоящего изобретения «производное аминокислоты» относится к любой аминокислоте, модифицированной аминокислоте и/или аналогу аминокислоты, которая не является одной из 20 распространенных природных аминокислот, встречающихся у человека. Примеры производных аминокислот включают природные аминокислоты, не встречающиеся у человека (например, селеноцистеин и пирролизин, которые могут быть обнаружены в некоторых микроорганизмах) и неприродные аминокислоты. Примеры производных аминокислот включают без ограничения производные аминокислот, коммерчески доступные у производителей химических продуктов (например sigmaaldrich.com/chemistry/chemistry-products.html?TablePage=16274965, доступно на 6 мая 2017 года, включено сюда в качестве ссылки). Одно или несколько производных аминокислот могут быть включены в полипептид в определенном месте с использованием системы трансляции, в которой используются клетки-хозяева, ортогональные аминоацил-тРНК-синтетазы, полученные из эубактериальных синтетаз, ортогональные тРНК и производное аминокислоты. Дополнительное описание см., например, в патенте США № 9624485.

[0054] В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную замену производным аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления производное аминокислоты представляет собой производное аланина, производное цистеина, производное аспарагиновой кислоты, производное глутаминовой кислоты, производное фенилаланина, производное глицина, производное гистидина, производное изолейцина, производное лизина, производное лейцина, производное метионина, производное аспарагина, производное пролина, производное глутамина, производное аргинина, производное серина, производное треонина, производное валина, производное триптофана или производное тирозина.

[0055] В рамках настоящего изобретения «IL4R» представляет собой полипептид, содержащий субъединицу альфа рецептора IL4 полностью или ее фрагмент, который связывается с IL4.

[0056] Например, «IL4R» относится к полипептиду IL4R из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например люди и яванские макаки), грызуны (например мыши и крысы) и домашние животные (например собаки, кошки и лошади), если не указано иное. Термин также включает встречающиеся в природе

варианты IL4R, например, варианты сплайсинга или варианты аллелей, или искусственные варианты IL4R, например, меченые полипептиды IL4R. В некоторых вариантах осуществления IL4R представляет собой фрагмент внеклеточного домена, который связывает IL4. В некоторых таких вариантах осуществления IL4R может называться внеклеточным доменом IL4R (ECD). В некоторых вариантах осуществления IL4R содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111., 112, 113, 114, 115, 116 или 117.

[0057] «IL4» в рамках настоящего изобретения представляет собой полипептид, содержащий IL4 полностью или его фрагмент, который связывается с IL4R.

[0058] Например, IL4 относится к полипептиду IL4 из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например люди и яванские макаки), грызуны (например мыши и крысы) и домашние животные (например собаки, кошки и лошади), если не указано иное. Термин также включает встречающиеся в природе варианты IL4, например, варианты сплайсинга или варианты аллелей, или искусственные варианты IL4, например, меченые полипептиды IL4. В некоторых вариантах осуществления IL4 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118, 119, 120, 121, 122 или 123 или ее процессированную версию. В некоторых вариантах осуществления IL4 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130 или 131.

[0059] В рамках настоящего изобретения «IL13» представляет собой полипептид, содержащий IL13 полностью или его фрагмент, который связывается с IL4R.

[0060] Например, IL13 относится к полипептиду IL13 из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например люди и яванские макаки), грызуны (например мыши и крысы) домашние животные (например собаки, кошки и лошади), если не указано иное. Термин также включает встречающиеся в природе варианты IL13, например, варианты сплайсинга или варианты аллелей, или искусственные варианты IL13, например, меченые полипептиды IL13. В некоторых вариантах осуществления IL13 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154 или 155 или ее процессированную версию. В некоторых вариантах осуществления IL31 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, 157, 158 или 159.

[0061] в рамках настоящего изобретения «IL13R» или «IL13Ra1»

представляет собой полипептид, содержащий IL13R полностью или его фрагмент, который в паре с IL4R связывается с IL4 или IL13.

[0062] «Гамма С рецептор» в рамках настоящего изобретения представляет собой полипептид, содержащий обычный рецептор гамма-цепи полностью или его фрагмент, который в паре с IL4R связывается с IL4.

[0063] Термин «домен связывания IL4R» антитела означает домен связывания, образованный легкой цепью и тяжелой цепью антитела против IL4R, которое связывает IL4R.

[0064] В некоторых вариантах осуществления домен связывания IL4R связывает собачий IL4R с большей аффинностью, чем он связывает человеческий IL4R. В некоторых вариантах осуществления домен связывания IL4R связывает кошачий IL4R.

[0065] в рамках настоящего изобретения «сигнальная функция IL4/IL13» относится к любому клеточному эффекту, который приводит, когда IL4 связывается с IL4R, спаренным с IL13R или с рецептором Гамма С, или когда IL13 связывается с IL4R, спаренным с IL13R. Клеточные эффекты могут включать фосфорилирование STAT6, дифференцировку клеток Т-хелперов в клетки Th2, активацию В-клеток и/или пролиферацию Т-клеток и/или индукцию переключения класса В-клеток в IgE.

[0066] В рамках настоящего изобретения термин «эпитоп» относится к участку молекулы-мишени (например антигена, такого как белок, нуклеиновая кислота, углевод или липид), к которому присоединяется антигенсвязывающая молекула (например антитело, фрагмент антитела или каркасный белок, содержащий участки связывания антитела). Эпитопы часто включают химически активную поверхностную группу молекул, таких как аминокислоты, полипептиды или боковые цепи сахаров, и имеют специфические трехмерные структурные характеристики, а также специфические характеристики заряда. Эпитопы могут быть образованы как из смежных, так и из совмещенных несмежных остатков (например, аминокислот, нуклеотидов, сахаров, липидного фрагмента) молекулы-мишени. Эпитопы, образованные из смежных остатков (например, аминокислот, нуклеотидов, сахаров, липидного фрагмента), обычно сохраняются при воздействии денатурирующих растворителей, тогда как эпитопы, образованные в результате третичной укладки, обычно теряются при обработке денатурирующими растворителями. Эпитоп может содержать без ограничения по меньшей мере 3, по меньшей мере 5 или 8-10 остатков (например, аминокислот или нуклеотидов). В некоторых

примерах эпитоп имеет длину менее 20 остатков (например, аминокислот или нуклеотидов), менее 15 остатков или менее 12 остатков. Два антитела могут связывать один и тот же эпитоп внутри антигена, если они проявляют конкурентное связывание с антигеном. В некоторых вариантах осуществления эпитоп можно идентифицировать по определенному минимальному расстоянию до остатка CDR на антигенсвязывающей молекуле. В некоторых вариантах осуществления эпитоп можно идентифицировать по указанному выше расстоянию и, кроме того, ограничить его остатками, участвующими в связи (например, водородной связи) между остатком антитела и остатком антигена. Эпитоп также может быть идентифицирован с помощью различных сканирований, например, сканирование аланина или аргинина может указывать на один или несколько остатков, с которыми может взаимодействовать антигенсвязывающая молекула. Если не указано иное, набор остатков в качестве эпитопа не исключает, что другие остатки являются частью эпитопа для конкретного антитела. Скорее наличие такого набора обозначает минимальную серию (или набор видов) эпитопов. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления набор остатков, идентифицированный как эпитоп, обозначает минимальный эпитоп, релевантный для антигена, а не исключительный список остатков для эпитопа на антигене.

[0067] В некоторых вариантах осуществления эпитоп находится в L41 и T50 ECD собачьего IL4R (SEQ ID NO: 99) или ECD кошачьего IL4R (SEQ ID NO: 100), например, в R36 и N55. Например, эпитоп может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91 или SEQ ID NO: 92. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит аминокислотную последовательность $LX_{10}FMGSENX_{11}T$, где X_{10} представляет D или N, а X_{11} представляет H или R (SEQ ID NO: 85). В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит аминокислотную последовательность $RLSYQLX_{10}FMGSENX_{11}TCVPEN$, где X_{10} представляет D или N, а X_{11} представляет H или R (SEQ ID NO: 86).

[0068] В некоторых вариантах осуществления эпитоп находится в аминокислотах S64 и Q85 ECD собачьего IL4R (SEQ ID NO: 99) или ECD кошачьего IL4R (SEQ ID NO: 100). Например, эпитоп может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90 или SEQ ID NO: 93. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит аминокислотную последовательность $SMX_{12}X_{13}DDX_{14}VEADVYQLX_{15}LWAGXQ$, где X_{12} представляет P или L, X_{13} представляет I или M, X_{14} представляет A или F, X_{15} представляет D или H, а X_{16} представляет

Q или T (SEQ ID NO: 87).

[0069] В некоторых вариантах осуществления эпитоп находится в аминокислотах D65 и N78 ECD собачьего IL4R (SEQ ID NO: 99). Например, эпитоп может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 354.

[0070] В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп находится в аминокислотах G24 и A56 ECD собачьего IL4R (SEQ ID NO: 99), а второй эпитоп находится в аминокислотах R79 и I90 ECD собачьего IL4R. Например, первый эпитоп может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 355, а второй эпитоп может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 356.

[0071] В некоторых вариантах осуществления эпитоп находится в аминокислотах R79 и V98 ECD собачьего IL4R (SEQ ID NO: 99). Например, эпитоп может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 357.

[0072] Термин «CDR» означает определяющую комплементарность область, которую определяют с помощью по меньшей мере одного способа идентификации, известного специалисту в данной области. В некоторых вариантах осуществления CDR могут быть определены в соответствии с любой из схем нумерации Chothia, схемой нумерации Kabat, комбинацией Kabat и Chothia, определением AbM, определением контакта или комбинацией Kabat, Chothia, AbM или определением контакта. Различные CDR в антителе могут быть обозначены их соответствующим номером и типом цепи, включая без ограничения CDR-H1, CDR-H2, CDR-HC3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3. Термин «CDR» использован в данном документе для обозначения также «гипервариабельной области» или HVR, включая гипервариабельные петли.

[0073] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит тяжелую цепь, содержащую (a) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 29; (b) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 271 или SEQ ID NO: 272; или (c) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит легкую цепь, содержащую (a) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 36; (b) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID

NO: 5, SEQ ID NO: 15 или SEQ ID NO: 37; или (с) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 38.

[0074] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит тяжелую цепь, содержащую (а) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 29; (b) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 271 или SEQ ID NO: 272; или (с) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит легкую цепь, содержащую (а) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 36; (b) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 15 или SEQ ID NO: 37; или (с) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 38.

[0075] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит тяжелую цепь, содержащую: а) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 278; b) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 279; и с) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере

мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 280. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит легкую цепь, содержащую: а) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 285; б) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 286; и с) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 287.

[0076] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит тяжелую цепь, содержащую: а) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 310; б) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 311; и с) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 312. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит легкую цепь, содержащую: а) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 317; б) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 318; и с) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 319.

[0077] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит тяжелую цепь, содержащую: а) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 326 или SEQ ID NO: 407; b) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 327; и c) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 328. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит легкую цепь, содержащую а) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 333; b) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 334; и c) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 335.

[0078] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит тяжелую цепь, содержащую: а) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 294; b) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 295; и c) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 296. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит легкую цепь, содержащую: а) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере

95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 301; b) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 302; и c) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 303.

[0079] Термин «вариабельная область» в рамках настоящего изобретения относится к области, содержащей по меньшей мере три CDR. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область содержит три CDR и по меньшей мере одну каркасную область («FR»). Термины «вариабельная область тяжелой цепи» или «вариабельная тяжелая цепь» использованы взаимозаменяемо для ссылки на область, содержащую по меньшей мере три тяжелых цепи CDR. Термины «вариабельная легкая цепь» или «вариабельная область легкой цепи» использованы взаимозаменяемо для ссылки на область, содержащую по меньшей мере три легкие цепи CDR. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи или вариабельная область легкой цепи содержит по меньшей мере одну каркасную область. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит по меньшей мере одну каркасную область тяжелой цепи, выбранную из HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 и HC-FR4. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит по меньшей мере одну каркасную область легкой цепи, выбранную из LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 и LC-FR4. Каркасные области могут быть расположены между CDR легкой цепи или между CDR тяжелой цепи. Например, антитело может содержать вариабельную область тяжелой цепи, имеющую следующую структуру: (HC-FR1)-(HC-CDR1)-(HC-FR2)-(HC-CDR2)-(HC-FR3)-(HC-CDR3)-(HC-FR4). Антитело может содержать вариабельную область тяжелой цепи, имеющую следующую структуру: (HC-CDR1)-(HC-FR2)-(HC-CDR2)-(HC-FR3)-(HC-CDR3). Антитело может также содержать вариабельную область легкой цепи, имеющую следующую структуру: (LC-FR1)-(LC-CDR1)-(LC-FR2)-(LC-CDR2)-(LC-FR3)-(LC-CDR3)-(LC-FR4). Антитело может также содержать вариабельную область легкой цепи, имеющую следующую структуру: (LC-CDR1)-(LC-FR2)-(LC-CDR2)-(LC-FR3)-(LC-CDR3).

[0080] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит одно или несколько из (a) последовательности

каркасной области 1 (HC-FR1) вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 32, (b) последовательности HC-FR2 SEQ ID NO: 11 или SEQ ID NO: 33, (c) последовательности HC-FR3 SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 273, (d) последовательности HC-FR4 SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 35, (e) последовательности каркасной области 1 (LC-FR1) вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: 39, (f) последовательности LC-FR2 SEQ ID NO: SEQ ID NO: 18 или SEQ ID NO: 40, (g) последовательности LC-FR3 SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 41 или (h) последовательности LC-FR4 SEQ ID NO: 20 или SEQ ID NO: 42.

[0081] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит:

а. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 21 или SEQ ID NO: 43; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 22 или SEQ ID NO: 44; или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii); или

б. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 63 или SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 274 или SEQ ID NO: 363; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 65 или SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 364; или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii); или

с. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 67 или SEQ ID NO:

69; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 68 или SEQ ID NO: 70; или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii).

[0082] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 363, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 365 или SEQ ID NO: 366, и/или последовательность вариабельной области легкой цепи (a) SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 364, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 368 или SEQ ID NO: 369.

[0083] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 372, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 374 или SEQ ID NO: 375 и/или последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 371, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 378.

[0084] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит:

а. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 292; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 293; или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii); или

b. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 342 или SEQ ID NO: 343; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 344; или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii).

[0085] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит:

a) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 292, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 293; или

b) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 342 или SEQ ID NO: 343, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 344.

[0086] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 342 или SEQ ID NO: 343 и/или последовательность вариабельной области легкой цепи (a) SEQ ID NO: 293 или SEQ ID NO: 344.

[0087] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: SEQ ID NO: 348 или SEQ ID NO: 349 и/или последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 350.

[0088] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит: (a) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 324; (b) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 325; или (c) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (a), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (b).

[0089] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 324 и/или последовательность вариабельной области легкой цепи (a) SEQ ID NO: 325.

[0090] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: SEQ ID NO: 348 или SEQ ID NO: 349 и/или последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 350.

[0091] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит:

а. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 340; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 341; или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii); или

б. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 345 или SEQ ID NO: 346; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 347 или SEQ ID NO: 408; или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii).

[0092] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 340, SEQ ID NO: 345 или SEQ ID NO: 346 и/или последовательность вариабельной области легкой цепи (a) SEQ ID NO: 341, SEQ ID NO: 347 или SEQ ID NO: 408.

[0093] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: SEQ ID NO: 348 или SEQ ID NO: 349 и/или последовательность легкой цепи

SEQ ID NO: 350.

[0094] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит: выделенное антитело по любому из пп. 75-85, причем антитело содержит: (a) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 308; (b) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 309; или (c) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (a), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (b).

[0095] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 308 и/или последовательность вариабельной области легкой цепи (a) SEQ ID NO: 341 или SEQ ID NO: 309.

[0096] Термин «константная область» в рамках настоящего изобретения относится к области, содержащей по меньшей мере три константных домена. Термины «константная область тяжелой цепи» или «константная тяжелая цепь» использованы взаимозаменяемо для ссылки на область, содержащую по меньшей мере три константных домена тяжелой цепи, CH1, CH2 и CH3. Неограничивающие иллюстративные константные области тяжелой цепи включают γ , δ , α , ϵ и μ . Каждая константная область тяжелой цепи соответствует изотипу антитела. Например, антитело, содержащее константную область γ , представляет IgG антитело, антитело, содержащее константную область δ , представляет IgD антитело, антитело, содержащее константную область α , представляет IgA антитело, антитело, содержащее константную область μ , представляет IgM антитело, а антитело, содержащее константную область ϵ , представляет IgE антитело. Некоторые изотипы можно дополнительно разделить на подклассы. Например, IgG антитела включают без ограничения антитела IgG1 (содержащие константную область γ_1), IgG2 (содержащие константную область γ_2), IgG3 (содержащие константную область γ_3) и IgG4 (содержащие константную область γ_4); IgA антитела включают без ограничения антитела IgA1 (содержащие константную область α_1) и IgA2 (содержащие константную область α_2); а IgM антитела включают без ограничения IgM1 и IgM2. Термины «константная область легкой цепи» или «константная легкая цепь» использованы взаимозаменяемо

для ссылки на область, содержащую константный домен легкой цепи, CL. Неограничивающие иллюстративные константные области легкой цепи включают λ и κ (например SEQ ID NO: 235 или 241). если не указано иное, в объем термина «константная область» включены не изменяющие функцию делеции и изменения внутри доменов. У собак, кошек и лошадей имеются классы антител, такие как IgG, IgA, IgD, IgE и IgM. В класс собачьих антител IgG входят IgG-A, IgG-B, IgG-C и IgG-D. В класс кошачьих антител IgG входят IgG1a, IgG1b и IgG2. В класс лошадиных антител IgG входят IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6 и IgG7.

[0097] «Полипептид с кристаллизующимся фрагментом» или «Fc-полипептид» является частью молекулы антитела, которая взаимодействует с эффекторными молекулами и клетками. Он содержит C-концевые части тяжелых цепей иммуноглобулина. В рамках настоящего изобретения Fc-полипептид содержит фрагменты Fc-домена, обладающий одной или несколькими биологическими активностями всего Fc-полипептида. В некоторых вариантах осуществления биологической активностью Fc-полипептида является способность связывать FcRn. В некоторых вариантах осуществления биологической активностью Fc-полипептида является способность связывать C1q. В некоторых вариантах осуществления биологической активностью Fc-полипептида является способность связывать CD16. В некоторых вариантах осуществления биологической активностью Fc-полипептида является способность связывать белок A. «Эффекторная функция» Fc-полипептида представляет собой действие или активность, выполняемую целиком или частично любым антителом в ответ на стимул, и может включать индукцию фиксации комплемента и/или ADCC (антителозависимую клеточную цитотоксичность).

[0098] Термин «IgX Fc» означает, что Fc-область получена из конкретного изотипа антитела (например, IgG, IgA, IgD, IgE, IgM и так далее), где «X» обозначает изотип антитела. Таким образом, «IgG Fc» обозначает Fc-область цепи γ , «IgA Fc» обозначает Fc-область цепи α , «IgD Fc» обозначает Fc-область цепи δ , «IgE Fc» обозначает Fc-область цепи ϵ , «IgM Fc» обозначает Fc-область цепи μ и так далее. В некоторых вариантах осуществления IgG Fc-область содержит CH1, шарнир, CH2, CH3 и CL1. «IgX-N-Fc» обозначает, что Fc-область получена из конкретного подкласса изотипа антитела (такого как подкласс A, B, C или D собачьего IgG; подкласс 1, 2a или 2b кошачьего IgG; или подкласс IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6 или IgG7 лошадиного IgG и так далее), где «N» обозначает

подкласс.

[0099] В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид IgX или IgX-N-Fc-полипептид получен у домашнего животного, такого как собака, кошка или лошадь. В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептиды IgG выделяют из собачьих γ тяжелых цепей, таких как IgG-A, IgG-B, IgG-C или IgG-D. В некоторых случаях Fc-полипептиды IgG выделяют из кошачьих γ тяжелых цепей, таких как IgG1, IgG2a или IgG2b. В других случаях Fc-полипептиды IgG выделяют из лошадиных γ тяжелых цепей, таких как IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6 или IgG7.

[00100] Если не указано иное, термины «IgX Fc» и «Fc-полипептид IgX» включают Fc-полипептиды IgX дикого типа и вариантные Fc-полипептиды IgX.

[00101] «Дикий тип» относится к немутантному варианту полипептида, который существует в природе, или его фрагменту. Полипептид дикого типа может быть получен рекомбинантно.

[00102] В некоторых вариантах осуществления Fc-полипептид IgG дикого типа содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 252 или SEQ ID NO: 253.

[00103] «Вариант» представляет собой полипептид, который отличается от эталонного полипептида одной или множеством ненативных аминокислотных замен, делеций и/или добавлений. В некоторых вариантах осуществления вариант сохраняет по меньшей мере одну биологическую активность эталонного полипептида (например, полипептида дикого типа).

[00104] «Вариантный Fc-полипептид IgG» в рамках настоящего изобретения представляет Fc-полипептид IgG, который отличается от эталонного Fc-полипептида IgG одной или множеством ненативных аминокислотных замен, делеций и/или добавлений и по существу сохраняет по меньшей мере одну биологическую активность эталонного Fc-полипептида IgG.

[00105] В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит вариантный Fc-полипептид IgG видов домашних животных. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит вариантный Fc-полипептид собачьего IgG, вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG или Fc-полипептид

кошачьего IgG. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG (например, вариантный Fc-полипептид собачьего IgG-A, вариантный собачий Fc-полипептид IgG-C, вариантный собачий Fc-полипептид IgG-D, вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG1a, вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG1b или вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG2) обладает активностью, которая по существу отсутствует у эталонного полипептида (например дикого типа). Например, в некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид собачьего IgG-A, вариантный собачий Fc-полипептид IgG-C или вариантный собачий Fc-полипептид IgG-D связывает белок А.

[00106] В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG обладает аффинностью связывания модифицированного белка А. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG имеет повышенную аффинность связывания с белком А. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG может быть очищен с использованием колоночной хроматографии с белком А. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG имеет аффинность связывания модифицированного CD16. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG имеет пониженную аффинность связывания с CD16. В некоторых вариантах осуществления вариантный IgG Fc может иметь пониженный иммунный ответ на ADCC. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG имеет модифицированную аффинность связывания C1q. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG имеет пониженную аффинность связывания C1q. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG может иметь пониженную фиксацию комплемента. В некоторых вариантах осуществления вариантный IgG Fc может иметь пониженный опосредованный комплементом иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG имеет модифицированную аффинность связывания FcRn. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG имеет повышенную аффинность связывания с FcRn.

[00107] «Шарнир» относится к любой части Fc-полипептида или вариантного Fc-полипептида, обогащенной пролином, содержит по меньшей мере один цистеиновый остаток и расположен между CH1 и CH2 константной области тяжелой цепи.

[00108] В некоторых вариантах осуществления шарнир способен образовывать дисульфидную связь внутри той же шарнирной области,

внутри того же Fc-полипептида, с шарнирной областью отдельного Fc-полипептида или с отдельным Fc-полипептидом. В некоторых вариантах осуществления шарнир содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять или по меньшей мере десять остатков пролина.

[00109] В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG имеет по меньшей мере одну дополнительную межцепочечную дисульфидную связь по сравнению с Fc-полипептидом кошачьего IgG дикого типа, такую как в шарнирной области. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG2 по меньшей мере с одной дополнительной межцепочечной дисульфидной связью имеет повышенную межцепочечную стабильность по сравнению с Fc-полипептидом кошачьего IgG дикого типа. В некоторых вариантах осуществления вариантный IgG полипептид имеет по меньшей мере одну модификацию аминокислоты в шарнирной области по сравнению с Fc-полипептидом IgG дикого типа, таким как Fc-полипептид кошачьего IgG дикого типа.

[00110] В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит шарнирную область или часть шарнирной области из Fc-полипептида IgG другого изотипа. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG, такой как собачий Fc-полипептид IgG2, содержит шарнирную область из Fc-полипептида кошачьего IgG1a или IgG1b дикого типа. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG имеет повышенную рекомбинантную выработку и/или повышенное образование шарнирных дисульфидов по сравнению с Fc-полипептидом IgG дикого типа. В некоторых вариантах осуществления повышенную рекомбинантную выработку и/или повышенное образование шарнирных дисульфидов можно определить путем анализа SDS-PAGE в восстанавливающих и/или невосстанавливающих условиях.

[00111] В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит: а) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 21, 23, 25, 80, 205 и/или 207 SEQ ID NO: 162; б) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 5, 38, 39, 94, 97 и/или 98 SEQ ID NO: 163; в) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 5, 21, 23, 24, 38, 39, 93, 97 и/или 98 SEQ ID NO: 165; д) по меньшей мере одну

аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 21, 23, 25, 80 и/или 207 SEQ ID NO: 167; е) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 16 и/или 198 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 или SEQ ID NO: 206; и/или f) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 14 и/или 16 SEQ ID NO: 207.

[00112] В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит: а) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 21, 23, 25, 80, 205 и/или 207 SEQ ID NO: 162; б) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 5, 38, 39, 94, 97 и/или 98 SEQ ID NO: 163; с) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 5, 21, 23, 24, 38, 39, 93, 97 и/или 98 SEQ ID NO: 164; d) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 21, 23, 25, 80 и/или 207 SEQ ID NO: 165; е) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 16 и/или 198 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 или SEQ ID NO: 206; и/или f) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 14 и/или 16 SEQ ID NO: 207.

[00113] В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

а) треонин в положении, соответствующем положению 21, лейцин в положении, соответствующем положению 23, аланин в положении, соответствующем положению 25, глицин в положении, соответствующем положению 80, аланин в положении, соответствующем положению 205, и/или гистидин в положении, соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 162;

б) пролин в положении, соответствующем положению 5, глицин в положении, соответствующем положению 38, аргинин в положении, соответствующем положению 39, аргинин в положении, соответствующем положению 93, изолейцин в положении, соответствующем положению 97, и/или глицин в положении, соответствующем положению 98 SEQ ID NO: 163;

с) пролин в положении, соответствующем положению 5, треонин в положении, соответствующем положению 21, лейцин в положении, соответствующем положению 23, изолейцин в положении, соответствующем положению 24, глицин в положении, соответствующем положению 38, аргинин в положении, соответствующем положению 39, аргинин в положении, соответствующем положению 93, изолейцин в положении, соответствующем положению 97, и/или глицин в положении, соответствующем положению 98 SEQ ID NO: 164;

d) треонин в положении, соответствующем положению 21, лейцин в положении, соответствующем положению 23, аланин в положении, соответствующем положению 25, глицин в положении, соответствующем положению 80, и/или гистидин в положении, соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 165;

e) пролин в положении, соответствующем положению 16 и/или аланин в положении, соответствующем положению 198 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 или SEQ ID NO: 206; и/или

f) цистеин в положении, соответствующем положению 14 и/или пролин в положении, соответствующем положению 16 SEQ ID NO: 207.

[00114] В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

a) треонин в положении 21, лейцин в положении 23, аланин в положении 25, глицин в положении 80, аланин в положении 205, и/или гистидин в положении 207 SEQ ID NO: 162;

b) пролин в положении 5, глицин в положении 38, аргинин в положении 39, аргинин в положении 93, изолейцин в положении 97, и/или глицин в положении 98 SEQ ID NO: 163;

c) пролин в положении 5, треонин в положении 21, лейцин в положении 23, изолейцин в положении 24, глицин в положении 38, аргинин в положении 39, аргинин в положении 93, изолейцин в положении 97, и/или глицин в положении 98 SEQ ID NO: 164;

d) треонин в положении 21, лейцин в положении 23, аланин в положении 25, глицин в положении 80, и/или гистидин в положении 207 SEQ ID NO: 165;

e) пролин в положении 16 и/или аланин в положении 198 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 или SEQ ID NO: 206; и/или

f) цистеин в положении 14 и/или пролин в положении 16 SEQ ID NO: 207.

[00115] В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393 или 394.

[00116] Биспецифическое антитело обладает специфичностью связывания с двумя разными эпитопами или молекулами-мишенями. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывает два разных эпитопа одной и той же молекулы-мишени. Биспецифические антитела могут представлять собой полноразмерные

антитела или фрагменты антител.

[00117] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит первый вариантный Fc-полипептид IgG, содержащий мутацию «выступ», и второй вариантный Fc-полипептид IgG, содержащий мутацию «впадина». Неограничивающие иллюстративные мутации выступ и впадина описаны, например, в Merchant, A. M. et al. An efficient route to human bispecific IgG. *Nat Biotechnol*, 16(7):677-81 (1998).

[00118] В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит мутацию выступ. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 138 SEQ ID NO: 162; положению 137 SEQ ID NO: 163, положению 137 SEQ ID NO: 165; положению 138 SEQ ID NO: 167; положению 154 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207; или положению 130 SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 252 или SEQ ID NO: 253. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит аминокислотную замену в положении 138 SEQ ID NO: 162; положении 137 SEQ ID NO: 163; положении 137 SEQ ID NO: 165; положении 138 SEQ ID NO: 167; положении 154 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207; или положении 130 SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 252 или SEQ ID NO: 253. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит триптофан в положении, соответствующем положению 138 SEQ ID NO: 162; положению 137 SEQ ID NO: 163; положению 137 SEQ ID NO: 165; положению 138 SEQ ID NO: 167 или положению 154 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207; или положению 130 SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 252 или SEQ ID NO: 253. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит триптофан в положении 138 SEQ ID NO: 162; положении 137 SEQ ID NO: 163; положении 137 SEQ ID NO: 165; положении 138 SEQ ID NO: 167; положении 154 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207; или положении 130 SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 252 или SEQ ID NO: 253. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, 196, 197, 198,

217, 218, 219, 220, 221, 254, 255, 256, 257, 258, 259 или 260.

[00119] В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит мутацию впадина. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 138 и/или положению 140 SEQ ID NO: 162; положению 137 и/или положению 139 SEQ ID NO: 163; положению 137 и/или положению 139 SEQ ID NO: 165; положению 138 и/или положению 140 SEQ ID NO: 167; положению 154 и/или положению 156 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207; и/или положению 130 и/или положению 132 SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 252 или SEQ ID NO: 253. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит аминокислотную замену в положении 138 и/или положении 140 SEQ ID NO: 162; положении 137 и/или положении 139 SEQ ID NO: 163; положении 137 и/или положении 139 SEQ ID NO: 165; положении 138 и/или положении 140 SEQ ID NO: 167; положении 154 и/или положении 156 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207; или положении 130 и/или положении 132 SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 252 или SEQ ID NO: 253. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит серин в положении, соответствующем положению 138, и/или аланин в положении, соответствующем положению 140 SEQ ID NO: 162; серин в положении, соответствующем положению 137, и/или аланин в положении, соответствующем положению 139 SEQ ID NO: 163; серин в положении, соответствующем положению 137, и/или аланин в положении, соответствующем положению 139 SEQ ID NO: 165; серин в положении, соответствующем положению 138, и/или аланин в положении, соответствующем положению 140 SEQ ID NO: 167; серин в положении, соответствующем положению 154, и/или аланин в положении, соответствующем положению 156 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207; или серин в положении, соответствующем положению 130, и/или аланин в положении, соответствующем положению 132 SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 252 или SEQ ID NO: 253. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит серин в положении 138 и/или аланин в положении 140 SEQ ID NO: 162; серин в положении 137 и/или аланин в положении 139 SEQ ID NO: 163; серин в положении 137 и/или

аланин в положении 139 SEQ ID NO: 165; серин в положении 138 и/или аланин в положении 140 SEQ ID NO: 167; серин в положении 154 и/или аланин в положении 156 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207; или серин в положении 130 и/или аланин в положении 132 SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 252 или SEQ ID NO: 253. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, 200, 201, 202, 222, 223, 224, 225, 226, 261, 262, 263, 264, 265, 266 или 267.

[00120] Кроме того, для облегчения специфического связывания тяжелой цепи с предполагаемой легкой цепью граничные аминокислоты между CH1 и легкой цепью могут быть подвергнуты мутации, чтобы они стали комплементарными по форме и взаимодействию заряд-заряд.

[00121] В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит область CH1, содержащую по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 24 и/или положению 30 SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230 или SEQ ID NO: 237; или по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 24 и/или положению 29 SEQ ID NO: 238. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит область CH1, содержащую по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 24 и/или положении 30 SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230 или SEQ ID NO: 237; или по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 24 и/или положении 29 SEQ ID NO: 238. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит область CH1, содержащую лейцин в положении, соответствующем положению 24, и/или аспарагин в положении, соответствующем положению 30 SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230 или SEQ ID NO: 237; или лейцин в положении, соответствующем положению 24, и/или аспарагин в положении, соответствующем положению 29 SEQ ID NO: 238. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит область CH1, содержащую лейцин в положении 24 и/или аспарагин в положении 30 SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230 или SEQ ID NO: 237; или лейцин в положении 24 и/или аспарагин в положении 29 SEQ ID NO: 238. В некоторых вариантах осуществления вариантный Fc-полипептид IgG содержит область CH1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 231, 232,

233, 234, 239 или 240.

[00122] В некоторых вариантах осуществления комплементарная вариантная константная область легкой цепи содержит по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 11 и/или положению 22 SEQ ID NO: 235 или SEQ ID NO: 241. В некоторых вариантах осуществления вариантная константная область легкой цепи содержит по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 11 и/или положении 22 SEQ ID NO: 235 или SEQ ID NO: 241. В некоторых вариантах осуществления вариантная константная область легкой цепи содержит аланин в положении, соответствующем положению 11, и/или аргинин в положении, соответствующем положению 22 SEQ ID NO: 235 или SEQ ID NO: 241. В некоторых вариантах осуществления вариантная константная область легкой цепи содержит аланин в положении 11 и/или аргинин в положении 22 SEQ ID NO: 235 или SEQ ID NO: 241. В некоторых вариантах осуществления вариантная константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 236 или 242.

[00123] Термин «химерное антитело» или «химерное» относится к антителу, в котором часть тяжелой цепи или легкой цепи получена из конкретного источника или вида, в то же время по меньшей мере часть остальной части тяжелой цепи или легкой цепи получена из другого источника или вида. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело относится к антителу, содержащему по меньшей мере одну переменную область из первого вида (такого как мышь, крыса, яванский-макак и так далее) и по меньшей мере одну константную область из второго вида (такого как человек, собака, кошка, лошадь и так далее). В некоторых вариантах осуществления химерное антитело содержит по меньшей мере одну мышиную переменную область и по меньшей мере одну собачью константную область. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело содержит по меньшей мере одну мышиную переменную область и по меньшей мере одну кошачью константную область. В некоторых вариантах осуществления все переменные области химерного антитела происходят из первого вида, а все константные области химерного антитела происходят из второго вида. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело содержит константную область тяжелой цепи или константную область легкой цепи домашнего животного. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело содержит мышинные переменные области тяжелых и легких цепей и константные области тяжелых и легких цепей домашнего животного.

Например, химерное антитело может содержать мышинные переменные области тяжелых и легких цепей и собачьи константные области тяжелых и легких цепей; химерное антитело может содержать мышинные переменные области тяжелых и легких цепей и кошачьи константные области тяжелых и легких цепей; или химерное антитело может содержать мышинные переменные области тяжелых и легких цепей и лошадиные константные области тяжелых и легких цепей.

[00124] «Собачье химерное» или «собачье химерное антитело» относится к химерному антителу, имеющему по меньшей мере часть тяжелой цепи или часть легкой цепи, полученной у собаки. «Кошачье химерное» или «кошачье химерное антитело» относится к химерному антителу, имеющему по меньшей мере часть тяжелой цепи или часть легкой цепи, полученной у кошки. В некоторых вариантах осуществления собачье химерное антитело содержит мышинные переменные области тяжелых и легких цепей и собачьи константные области тяжелых и легких цепей. В некоторых вариантах осуществления кошачье химерное антитело содержит мышинные переменные области тяжелых и легких цепей и кошачьи константные области тяжелых и легких цепей. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой химерное антитело, содержащее мышинные каркасные области переменной области тяжелой цепи или мышинные каркасные области переменной области легкой цепи.

[00125] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит химерное антитело, содержащее: (i) аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 51 или SEQ ID NO: 55; (ii) аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 56; или (iii) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, как в (i), и последовательность легкой цепи, как в (ii).

[00126] «Собачье антитело» в рамках настоящего изобретения включает в себя антитела, полученные у собак; антитела, полученные у не являющихся собаками животных, которые имеют гены собачьего иммуноглобулина или содержат пептиды собачьего иммуноглобулина; или антитела, выбранные с использованием способов *in vitro*, таких как фаговый дисплей, причем спектр антител основан на последовательности собачьего иммуноглобулина. Термин «собачье антитело» обозначает род последовательностей, которые представляют собой собачьи последовательности. Таким образом, термин обозначает не процесс, с помощью которого было создано антитело, но род

релевантных последовательностей.

[00127] «Канинизированное антитело» означает антитело, в котором по меньшей мере одна аминокислота в части несобачьей переменной области заменена соответствующей аминокислотой из собачьей переменной области. В некоторых вариантах осуществления канинизированное антитело содержит по меньшей мере одну собачью константную область (например, константную область γ , константную область α , константную область δ , константную область ϵ , константную область μ и так далее) или ее фрагмент. В некоторых вариантах осуществления канинизированное антитело представляет собой фрагмент антитела, такой как Fab, scFv, (Fab')₂ и так далее. Термин «канинизированный» также обозначает формы несобачьих (например, мышинных) антител, которые представляют собой химерные иммуноглобулины, цепи иммуноглобулина или их фрагменты (такие как Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ или другие антигенсвязывающие последовательности антител), которые содержат минимальную последовательность несобачьего иммуноглобулина. Канинизированные антитела могут содержать собачьи иммуноглобулины (реципиентное антитело), в которых остатки из CDR реципиента заменены остатками из CDR несобачьих видов (донорское антитело), таких как мыши, крысы или кролики, имеющие нужную специфичность, аффинность и эффективность. В некоторых случаях остатки каркасной области Fv (FR) собачьего иммуноглобулина заменены соответствующими несобачьими остатками. Кроме того, канинизированное антитело может содержать остатки, которые не обнаруживаются ни в антителереципиенте, ни в импортированных CDR или каркасных последовательностях, но включены для дальнейшего уточнения и оптимизации характеристик антитела.

[00128] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один аминокислотный остаток в части мышинной переменной области тяжелой цепи или мышинной переменной области легкой цепи был заменен соответствующей аминокислотой из собачьей переменной области. В некоторых вариантах осуществления модифицированная цепь слита с собачьей константной тяжелой цепью или собачьей константной легкой цепью. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R представляет собой канинизированное антитело, содержащее аминокислотную последовательность переменной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 59, 60, 63 или 64 и/или аминокислотную последовательность переменной области легкой цепи SEQ ID NO: 61, 62, 65 или 66.

[00129] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит собачью константную область тяжелой цепи, выбранную из константной области IgG-A, IgG-B, IgG-C и IgG-D. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит вариантный собачий Fc-полипептид IgG-A, IgG-B, IgG-C или IgG-D или дикого типа, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит Fc-полипептид собачьего IgG-A, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162; Fc-полипептид собачьего IgG-B, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163 или 164; (с) собачий Fc-полипептид IgG-C, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165 или 166; или (d) собачий Fc-полипептид IgG-D, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит вариантный Fc-полипептид собачьего IgG-A, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, 169, 195, 199, 383, 384; вариантный Fc-полипептид собачьего IgG-B, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 196, 200, 381, 382, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393 или 394; (с) вариантный собачий Fc-полипептид IgG-C, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 197 или 201; или (d) вариантный собачий Fc-полипептид IgG-D, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, 198, 202, 385 или 386.

[00130] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит собачью константную область легкой цепи, такую как константная область собачьей легкой цепи к. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит константную область собачьей легкой цепи к дикого типа (например, SEQ ID NO: 235) или вариантную константную область собачьей легкой цепи к (например SEQ ID NO: 236).

[00131] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит канинизированную переменную область тяжелой цепи клона В, клона I, М3, М5, М8 или М9 и вариантный Fc-полипептид собачьего IgG, такие как SEQ ID NO: 71, 72, 75, 76, 276, 370, 348, 349, 351, 352, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420 или 421. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит канинизированную переменную область легкой цепи клона

В, клона I, M3, M5, M8 или M9 и константную область собачьей к дикого типа легкой цепи, такие как SEQ ID NO: 73, 74, 77, 78, 277, 371, 350 или 352.

[00132] «Кошачье антитело» в рамках настоящего изобретения включает в себя антитела, полученные у кошек; антитела, полученные у не являющихся кошками животных, которые содержат гены кошачьего иммуноглобулина или содержат пептиды кошачьего иммуноглобулина; или антитела, выбранные с использованием способов *in vitro*, таких как фаговый дисплей, причем спектр антител основан на последовательности кошачьего иммуноглобулина. Термин «кошачье антитело» обозначает род последовательностей, которые представляют собой кошачьи последовательности. Таким образом, термин обозначает не процесс, с помощью которого было создано антитело, но род релевантных последовательностей.

[00133] «Фелинизированное антитело» означает антитело, в котором по меньшей мере одна аминокислота в части некошачьей вариабельной области была заменена соответствующей аминокислотой из кошачьей вариабельной области. В некоторых вариантах осуществления фелинизированное антитело содержит по меньшей мере одну кошачью константную область (например, константную область γ , константную область α , константную область δ , константную область ϵ , константную область μ и так далее) или ее фрагмент. В некоторых вариантах осуществления фелинизированное антитело представляет собой фрагмент антитела, такой как Fab, scFv, (Fab')₂ и так далее. Термин «фелинизированный» также обозначает формы некошачьих (например, мышинных) антител, которые представляют собой химерные иммуноглобулины, иммуноглобулиновые цепи или их фрагменты (такие как Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ или другие связывающие антиген последовательности антител), которые содержат минимальную последовательность некошачьего иммуноглобулина. Фелинизированные антитела могут содержать кошачьи иммуноглобулины (реципиентное антитело), в которых остатки из CDR реципиента заменены остатками из CDR некошачьего вида (донорское антитело), такого как мышь, крыса или кролик, имеющего нужную специфичность, аффинность и эффективность. В некоторых случаях остатки каркасной области Fv (FR) кошачьего иммуноглобулина заменены соответствующими некошачьими остатками. Кроме того, фелинизированное антитело может содержать остатки, которых нет ни в реципиентном антителе, ни в импортированной CDR или каркасных последовательностях, но включены для дальнейшего уточнения и оптимизации характеристик антитела.

[00134] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один аминокислотный остаток в части мышиной вариабельной области тяжелой цепи или мышиной вариабельной области легкой цепи был заменен соответствующей аминокислотой из кошачьей вариабельной области. В некоторых вариантах осуществления модифицированная цепь слита с кошачьей константной тяжелой цепью или кошачьей константной легкой цепью. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R представляет собой фелинизированное антитело, содержащее аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 67 или SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 365 или SEQ ID NO: 366 и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 368 или SEQ ID NO: 369.

[00135] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит кошачью константную область тяжелой цепи, выбранную из константной области IgG1a, IgG1b и IgG2. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG1a, IgG1b или IgG2, или дикого типа, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит Fc-полипептид кошачьего IgG1a, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203 или 204; Fc-полипептид кошачьего IgG1b, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205 или 206; I(c) Fc-полипептид кошачьего IgG2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG1a, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, 209, 210, 217, 218, 222 или 223; вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG1b, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 211, 212, 213, 219, 220, 224 или 225; или (с) вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 214, 215, 216, 221 или 226.

[00136] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит кошачью константную область легкой цепи, такую как константная область кошачьей легкой цепи к. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит константную область кошачьей легкой цепи к дикого типа (например, SEQ ID NO: 241) или вариантную константную область кошачьей легкой цепи к (например SEQ ID NO: 242).

[00137] В некоторых вариантах осуществления антитело против

IL4R содержит фелинизированную переменную область тяжелой цепи клона В или клона I и вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG, такой как SEQ ID NO: 79, 80, 82, 372, 373, 83, 374 или 375. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R содержит фелинизированную переменную область легкой цепи клона В или клона I и кошачью константную область легкой цепи к, такую как SEQ ID NO: 81, 84, 376, 377 или 378.

[00138] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R представляет собой биспецифическое антитело, обладающее специфичностью связывания с IL4R и другой молекулой-мишенью, такой как IL17, IL31, TNF α , CD20, CD19, CD25, IL4, IL13, IL23, IgE, CD11 α , IL6R, α 4-интегрин, IL12, IL1 β или BlyS. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит канинизированную или фелинизированную переменную область тяжелой цепи клона В или клона I и вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG «выступа», который может связываться с вариантной константной областью к (например, SEQ ID NO: 243). В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит переменную область тяжелой цепи, направленную на другую молекулу-мишень (например, собачий или кошачий IL31) и вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG «впадины» (например, SEQ ID NO: 245). В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит канинизированную или фелинизированную переменную область легкой цепи и переменную к константную область клона В или клона I, которая может связываться с Fc-полипептидом выступа (например, SEQ ID NO: 244). В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит переменную область легкой цепи, направленную на другую молекулу-мишень (например, собачий или кошачий IL31) и к константную область дикого типа, которая может связываться с Fc-полипептидом впадины (например, SEQ ID NO: 246).

[00139] Можно получить другие конфигурации биспецифического антитела. Например, в некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит канинизированную или фелинизированную переменную область тяжелой цепи клона В или клона I и вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG «впадины», который может связываться с вариантной константной областью к. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит переменную область тяжелой цепи, направленную на другую молекулу-мишень (например, собачий или кошачий IL31) и

вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG «выступа». В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит канинизированную или фелинизированную переменную область легкой цепи и переменную к константную область клона В или клона I, которая может связываться с Fc-полипептидом впадины. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит переменную область легкой цепи, направленную на другую молекулу-мишень (например, собачий или кошачий IL31) и к константную область дикого типа, которая может связываться с Fc-полипептидом выступа.

[00140] Термин «аффинность» означает величину итоговой суммы нековалентных взаимодействий между одним участком связывания молекулы (например, антитела) и его партнером по связыванию (например антигеном). Аффинность молекулы X к ее партнеру Y обычно может быть представлена константой диссоциации (K_D). Аффинность можно измерить обычными способами, известными в данной области, такими как, например, иммуноблоттинг, ELISA KD, KinEx A, биослойная интерферометрия (BLI) или устройства поверхностного плазмонного резонанса.

[00141] Термины « K_D », « K_d », «Kd» или «значение Kd», используемые взаимозаменяемо, относятся к равновесной константе диссоциации взаимодействия антитело-антиген. В некоторых вариантах осуществления Kd антитела измеряют с помощью биослойной интерферометрии с использованием биосенсора, такого как система Octet® (Pall ForteBio LLC, Fremont, CA), в соответствии с инструкциями поставщика. Вкратце, биотинилированный антиген связывают с кончиком датчика, и ассоциацию антител отслеживают в течение девяноста секунд, а диссоциацию отслеживают в течение 600 секунд. Буфер для разведения и связывания представляет собой 20 mM фосфата, 150 mM NaCl, pH 7,2. фоновую кривую только для буфера вычитают, чтобы скорректировать любой дрейф. Данные соответствуют модели связывания 2:1 с использованием программного обеспечения для анализа данных ForteBio для определения константы скорости ассоциации (k_{on}), константы скорости диссоциации (k_{off}) и Kd. Константу равновесной диссоциации (Kd) рассчитывают как отношение k_{off}/k_{on} . Термин « k_{on} » относится к константе скорости ассоциации антитела с антигеном, а термин « k_{off} » относится к константе скорости диссоциации антитела из комплекса антитело/антиген.

[00142] Термин «связывается» с антигеном или эпитопом представляет собой термин, хорошо понятный в данной области, и

способы определения такого связывания также хорошо известны в данной области. Говорят, что молекула проявляет «связывание», если она реагирует, связывается или имеет аффинность к конкретной клетке или веществу, и эта реакция, ассоциация или аффинность выявляются одним или несколькими методами, известными в данной области, такими как, например, иммуноблот, ELISA KD, KinEx A, биослойная интерферометрия (BLI), устройства поверхностного плазмонного резонанса и так далее.

[00143] «Поверхностный плазмонный резонанс» означает оптическое явление, которое позволяет проводить анализ биоспецифических взаимодействий в реальном времени путем обнаружения изменений концентраций белка в матрице биосенсора, например, с использованием системы BIAcore™ (BIAcore International AB, a GE Healthcare company, Uppsala, Sweden and Piscataway, N.J.). Дополнительные описания см. в Jonsson et al. (1993) *Ann. Biol. Clin.* 51: 19-26.

[00144] «Бислойная интерферометрия» относится к оптическому аналитическому методу, который анализирует интерференционную картину света, отраженного от слоя иммобилизованного белка на кончике биосенсора и внутреннем эталонном слое. Изменения количества молекул, связанных с кончиком биосенсора, вызывают сдвиги в интерференционной картине, которые можно измерить в режиме реального времени. Неограничивающим типичным устройством для биослойной интерферометрии является система Octet® (Pall ForteBio LLC). См., например, Abdiche et al., 2008, *Anal. Biochem.* 377: 209-277.

[00145] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R с константой диссоциации (Kd) менее 5×10^{-6} М, менее 1×10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 1×10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 1×10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 1×10^{-9} М, менее 5×10^{-10} М, менее 1×10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 1×10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М или менее 1×10^{-12} М при измерении с помощью биослойной интерферометрии. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R с Kd между 5×10^{-6} М и 1×10^{-6} М, между 5×10^{-6} М и 5×10^{-7} М, между 5×10^{-6} М и 1×10^{-7} М, между 5×10^{-6} М и 5×10^{-8} М, 5×10^{-6} М и 1×10^{-8} М, между 5×10^{-6} М и 5×10^{-9} М, между 5×10^{-6} М и 1×10^{-9} М, между 5×10^{-6} М и 5×10^{-10} М, между 5×10^{-6} М и 1×10^{-10} М, между 5×10^{-6} М и 5×10^{-11} М, между 5×10^{-6} М и 1×10^{-11} М, между 5×10^{-6} М и 5×10^{-12} М, между 5×10^{-6} М и 1×10^{-12} М, между 1×10^{-6} М и 5×10^{-7} М, между 1×10^{-6} М и 1×10^{-7} М,

между 1×10^{-6} М и 5×10^{-8} М, 1×10^{-6} М и 1×10^{-8} М, между 1×10^{-6} М и 5×10^{-9} М, между 1×10^{-6} М и 1×10^{-9} М, между 1×10^{-6} М и 5×10^{-10} М, между 1×10^{-6} М и 1×10^{-10} М, между 1×10^{-6} М и 5×10^{-11} М, между 1×10^{-6} М и 1×10^{-11} М, между 1×10^{-6} М и 5×10^{-12} М, между 1×10^{-6} М и 1×10^{-12} М, между 5×10^{-7} М и 1×10^{-7} М, между 5×10^{-7} М и 5×10^{-8} М, 5×10^{-7} М и 1×10^{-8} М, между 5×10^{-7} М и 5×10^{-9} М, между 5×10^{-7} М и 1×10^{-9} М, между 5×10^{-7} М и 5×10^{-10} М, между 5×10^{-7} М и 1×10^{-10} М, между 5×10^{-7} М и 5×10^{-11} М, между 5×10^{-7} М и 1×10^{-11} М, между 5×10^{-7} М и 5×10^{-12} М, между 5×10^{-7} М и 1×10^{-12} М, между 1×10^{-7} М и 5×10^{-8} М, 1×10^{-7} М и 1×10^{-8} М, между 1×10^{-7} М и 5×10^{-9} М, между 1×10^{-7} М и 1×10^{-9} М, между 1×10^{-7} М и 5×10^{-10} М, между 1×10^{-7} М и 1×10^{-10} М, между 1×10^{-7} М и 5×10^{-11} М, между 1×10^{-7} М и 1×10^{-11} М, между 1×10^{-7} М и 5×10^{-12} М, между 1×10^{-7} М и 1×10^{-12} М, между 5×10^{-8} М и 1×10^{-8} М, между 5×10^{-8} М и 5×10^{-9} М, между 5×10^{-8} М и 1×10^{-9} М, между 5×10^{-8} М и 5×10^{-10} М, между 5×10^{-8} М и 1×10^{-10} М, между 5×10^{-8} М и 5×10^{-11} М, между 5×10^{-8} М и 1×10^{-11} М, между 5×10^{-8} М и 5×10^{-12} М, между 5×10^{-8} М и 1×10^{-12} М, 1×10^{-8} М и 5×10^{-9} М, между 1×10^{-8} М и 1×10^{-9} М, между 1×10^{-8} М и 5×10^{-10} М, между 1×10^{-8} М и 1×10^{-10} М, между 1×10^{-8} М и 5×10^{-11} М, между 1×10^{-8} М и 1×10^{-11} М, между 1×10^{-8} М и 5×10^{-12} М, между 1×10^{-8} М и 1×10^{-12} М, между 5×10^{-9} М и 1×10^{-9} М, между 5×10^{-9} М и 5×10^{-10} М, между 5×10^{-9} М и 1×10^{-10} М, между 5×10^{-9} М и 5×10^{-11} М, между 5×10^{-9} М и 1×10^{-11} М, между 5×10^{-9} М и 5×10^{-12} М, между 5×10^{-9} М и 1×10^{-12} М, между 1×10^{-9} М и 5×10^{-10} М, между 1×10^{-9} М и 1×10^{-10} М, между 1×10^{-9} М и 5×10^{-11} М, между 1×10^{-9} М и 1×10^{-11} М, между 1×10^{-9} М и 5×10^{-12} М, между 1×10^{-9} М и 1×10^{-12} М, между 5×10^{-10} М и 1×10^{-10} М, между 5×10^{-10} М и 5×10^{-11} М, между, 1×10^{-10} М и 5×10^{-11} М, 1×10^{-10} М и 1×10^{-11} М, между 1×10^{-10} М и 5×10^{-12} М, между 1×10^{-10} М и 1×10^{-12} М, между 5×10^{-11} М и 1×10^{-12} М, между 5×10^{-11} М и 5×10^{-12} М, между 5×10^{-11} М и 1×10^{-12} М, между 1×10^{-11} М и 5×10^{-12} М или между 1×10^{-11} М и 1×10^{-12} М при измерении с помощью биослойной интерферометрии. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R при определении путем иммуноблот-анализа.

[00146] В некоторых вариантах осуществления представлено антитело против IL4R, которое конкурирует с антителом против IL4R, описанным в данном документе (таким как клон В или клон I) за связывание с IL4R. В некоторых вариантах осуществления можно получить или использовать антитело, которое конкурирует за связывание с любым антителом, представленным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления представлено антитело против IL4R, которое конкурирует с моноклональным антителом клона В или

клона I за связывание с собачьим IL4R или кошачьим IL4R.

[00147] Термин «вектор» использован для описания полинуклеотида, который можно сконструировать таким образом, чтобы он содержал клонированный полинуклеотид или полинуклеотиды, которые можно размножать в клетке-хозяине. Вектор может содержать один или несколько из следующих элементов: точку начала репликации, одну или несколько регуляторных последовательностей (таких как, например, промоторы или энхансеры), которые регулируют экспрессию интересующего полипептида, или один или несколько селективируемых маркерных генов (таких как, например, гены устойчивости к антибиотикам и гены, которые можно использовать в колориметрических анализах, например, β -галактозидаза). Термин «вектор экспрессии» относится к вектору, который используют для экспрессии представляющего интерес полипептида в клетке-хозяине.

[00148] «Клетка-хозяин» относится к клетке, которая может быть или была реципиентом вектора или выделенного полинуклеотида. Клетки-хозяева могут представлять собой прокариотические клетки или эукариотические клетки. Примеры эукариотических клеток включают клетки млекопитающих, такие как клетки приматов или животных, не являющихся приматами; грибковые клетки, такие как дрожжи; растительные клетки; и клетки насекомых. Неограничивающие примеры клеток млекопитающих включают без ограничения клетки NS0, клетки PER.C6® (Crucell), клетки 293 и клетки CHO и их производные, такие как 293-6E, DG44, CHO-S и клетки CHO-K. Клетки-хозяева включают потомство одной клетки-хозяина, и это потомство не обязательно может быть полностью идентичным (по морфологии или комплементарности геномной ДНК) исходной родительской клетке из-за естественной, случайной или преднамеренной мутации. Клетка-хозяин включает клетки, трансфицированные *in vivo* полинуклеотидом (полинуклеотидами), кодирующим аминокислотную последовательность (последовательности), представленную в настоящем документе.

[00149] Используемый в данном документе термин «выделенный» относится к молекуле, которая была отделена по меньшей мере от некоторых компонентов, с которыми она обычно встречается в природе или продуцируется. Например, полипептид называется «выделенным», когда он отделен по крайней мере от некоторых компонентов клетки, в которой он был получен. Когда полипептид секретируется клеткой после экспрессии, физическое отделение супернатанта, содержащего полипептид, от клетки, которая его продуцирует, считается «выделением» полипептида. Точно так же полинуклеотид называется

«выделенным», если он не является частью более крупного полинуклеотида (например, геномной ДНК или митохондриальной ДНК, в случае полинуклеотида ДНК), в котором он обычно встречается в природе, или его отделяют по меньшей мере от некоторых компонентов клетки, в которой он был получен, например, в случае полинуклеотида РНК. Таким образом, полинуклеотид ДНК, содержащийся в векторе внутри клетки-хозяина, можно назвать «выделенным». В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R очищают с помощью хроматографии, такой как эксклюзионная хроматография, ионообменная хроматография, колоночная хроматография с белком А, хроматография гидрофобных взаимодействий и хроматография СНТ.

[00150] Термин «виды домашних животных» относится к животным, подходящим для того, чтобы находиться рядом с человеком. В некоторых вариантах осуществления видом домашнего животного является мелкое млекопитающее, такое как животное из семейства псовых, кошачьих, собака, кошка, лошадь, кролик, хорек, морская свинка, грызун и так далее. В некоторых вариантах осуществления вид домашнего животного представляет собой сельскохозяйственное животное, такое как лошадь, корова, свинья и так далее.

[00151] «Уменьшать» или «ингибировать» означает снижать, уменьшать или блокировать активность, функцию или количество по сравнению с эталоном. В некоторых вариантах осуществления под «снижением» или «ингибированием» подразумевается способность вызывать общее снижение на 20% или более. В некоторых вариантах осуществления под «снижением» или «ингибированием» подразумевается способность вызывать общее снижение на 50% или более. В некоторых вариантах осуществления под «снижением» или «ингибированием» подразумевается способность вызывать общее снижение на 75%, 85%, 90%, 95% или более. В некоторых вариантах осуществления количество, указанное выше, ингибируется или уменьшается в течение определенного периода времени по сравнению с контрольной дозой (такой как плацебо) в течение того же периода времени. Используемый в данном документе термин «эталон» относится к любому образцу, стандарту или уровню, используемому для целей сравнения. Эталон может быть получен из здорового или необработанного образца. В некоторых примерах эталон получают из образца здорового или не получавшего лечения домашнего животного. В некоторых примерах эталон получают у одного или нескольких здоровых животных определенного вида, которые не являются животными, подвергаемыми тестированию или лечению.

[00152] В рамках настоящего изобретения термин «существенно уменьшенный» обозначает достаточно высокую степень уменьшения между числовым значением и эталонным числовым значением, так что специалист в данной области может счесть разницу между двумя значениями статистически значимым в контексте биологической характеристики, измеряемой указанными величинами. В некоторых вариантах осуществления существенно уменьшенные числовые значения уменьшены более чем на любое из следующих значений: 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% по сравнению с эталонным значением.

[00153] Термины «фармацевтическая готовая форма» и «фармацевтическая композиция» относятся к препарату, который находится в такой форме, которая обеспечивает эффективную биологическую активность активного ингредиента (ингредиентов) и которая не содержит дополнительных компонентов, которые являются неприемлемо токсичными для субъекта, которому будут вводить готовую форму.

[00154] «Фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному твердому, полутвердому или жидкому наполнителю, разбавителю, инкапсулирующему материалу, вспомогательному веществу для готовой формы или носителю, общепринятому в данной области для применения с терапевтическим средством, которые вместе содержат «фармацевтическую композицию» для введения субъекту. Фармацевтически приемлемый носитель нетоксичен для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях и совместим с другими ингредиентами готовой формы. Фармацевтически приемлемый носитель подходит для используемой композиции. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают оксид алюминия; стеарат алюминия; лецитин; белки сыворотки, такие как человеческий сывороточный альбумин, собачий или другой животный альбумин; буферы, такие как фосфатный, цитратный, трометаминовый или HEPES буферы; глицин; сорбиновая кислота; сорбат калия; неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот; вода; соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный кремнезем или трисиликат магния; поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы; полиэтиленгликоль; сахароза; маннит; или аминокислоты, включая без ограничения аргинин.

[00155] Фармацевтическая композиция может храниться в лиофилизированной форме. Таким образом, в некоторых вариантах

осуществления процесс приготовления включает этап лиофилизации. Затем перед введением собаке, кошке или лошади лиофилизированную композицию можно изменить, как правило, в виде водной композиции, подходящей для парентерального введения. В других вариантах осуществления, в частности, когда антитело обладает высокой стабильностью к термической и окислительной денатурации, фармацевтическую композицию можно хранить в виде жидкости, то есть в виде водной композиции, которую можно вводить собаке, кошке или лошади непосредственно или с соответствующим разбавлением. Лيوфилизированную композицию можно восстановить стерильной водой для инъекций (WFI). Можно включить бактериостатические реагенты, такие как бензиловый спирт. Таким образом, в изобретении представлены фармацевтические композиции в твердой или жидкой форме.

[00156] pH фармацевтических композиций может находиться в диапазоне от приблизительно pH 5 до приблизительно pH 8 при введении. Композиции согласно изобретению являются стерильными, если они предназначены для использования в терапевтических целях. Стерильность может быть достигнута любым из нескольких способов, известных в данной области, включая фильтрацию через стерильные фильтрационные мембраны (например, 0,2-микронные мембраны). Стерильность можно поддерживать с помощью антибактериальных средств или без них.

[00157] Антитела или фармацевтические композиции, содержащие антитела согласно настоящему изобретению, могут быть полезны для лечения состояний, индуцированных IL4/IL13. В рамках настоящего изобретения термин «индуцированное IL4/IL13 состояние» означает заболевание, связанное, вызванное или характеризующееся повышенными уровнями или измененными градиентами концентрации IL4/IL13. Такие состояния, вызванные IL4/IL13, включают без ограничения зудящее или аллергическое заболевание. В некоторых вариантах осуществления индуцированное IL4/IL13 состояние представляет собой атопический дерматит, аллергический дерматит, зуд, астму, псориаз, склеродермию или экзему. Состояние, вызванное IL4/IL13, может проявляться у домашнего животного, включая без ограничения собаку или кошку.

[00158] В рамках настоящего изобретения термин «лечение» представляет собой подход для получения полезных или нужных клинических результатов. В рамках настоящего изобретения термин «лечение» охватывает любое введение или применение

терапевтического средства для лечения заболевания у млекопитающего, включая домашнее животное. Для целей настоящего раскрытия благоприятные или нужные клинические результаты включают без ограничения любой один или несколько из следующих факторов: облегчение одного или нескольких симптомов, уменьшение распространенности заболевания, предотвращение или замедление распространения заболевания, предотвращение или замедление рецидива заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение болезненного состояния, ингибирование заболевания или прогрессирования заболевания, ингибирование или замедление заболевания или его прогрессирования, остановку его развития и ремиссию (частичную или полную). Под «лечением» также понимается уменьшение патологических последствий пролиферативного заболевания. Предложенные в данном документе способы предусматривают любой один или несколько из этих аспектов лечения. В соответствии с вышеизложенным термин «лечение» не требует стопроцентного устранения всех аспектов расстройства.

[00159] В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R или фармацевтическая композиция, содержащая антитело против IL4R, может быть использована в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, для лечения состояний, индуцированных IL4/IL13. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R или фармацевтическую композицию, содержащую антитело против IL4R, вводят домашнему животному, такому как собака или кошка, для лечения состояния, вызванного IL4/IL13.

[00160] «Терапевтически эффективное количество» вещества/молекулы, агониста или антагониста может варьироваться в зависимости от таких факторов, как тип заболевания, подлежащее лечению, болезненное состояние, тяжесть и течение заболевания, тип терапевтической цели, любая предыдущая терапия, история болезни, ответ на предшествующее лечение, усмотрение лечащего ветеринара, возраст, пол и вес животного, а также способность вещества/молекулы, агониста или антагониста вызывать нужный ответ у животного. Терапевтически эффективное количество также представляет собой такое количество, при котором любые токсические или вредные эффекты вещества/молекулы, агониста или антагониста перевешиваются терапевтически полезными эффектами. Терапевтически эффективное количество может быть доставлено за одно или несколько введений. Терапевтически эффективное количество относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени,

необходимых для достижения нужного терапевтического или профилактического результата.

[00161] В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело против IL4R или фармацевтическую композицию, содержащую антитело против IL4R, вводят парентерально, путем подкожного введения, внутривенной инфузии или внутримышечной инъекции. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R или фармацевтическую композицию, содержащую антитело против IL4R, вводят в виде болюсной инъекции или непрерывной инфузии в течение определенного периода времени. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело против IL4R или фармацевтическую композицию, содержащую антитело против IL4R, вводят внутримышечно, внутривенно, интрацереброспинально, подкожно, внутриартериально, интрасиновиально, подоболочечно или ингаляционно.

[00162] Антитела против IL4R, описанные в настоящем документе, можно вводить в количестве в диапазоне от 0,01 мг/кг массы тела до 100 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах осуществления антитела против IL4R можно вводить в количестве от 0,5 мг/кг массы тела до 50 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах осуществления антитела против IL4R можно вводить в количестве от 0,1 мг/кг массы тела до 10 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах осуществления антитела против IL4R можно вводить в количестве от 0,1 мг/кг массы тела до 100 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах осуществления антитела против IL4R можно вводить в количестве от 1 мг/кг массы тела до 10 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах осуществления антитела против IL4R можно вводить в количестве от 0,5 мг/кг массы тела до 100 мг/кг массы тела, от 1 мг/кг массы тела до 100 мг/кг массы тела, в диапазоне от 5 мг/кг массы тела до 100 мг/кг массы тела, в диапазоне от 10 мг/кг массы тела до 100 мг/кг массы тела, в диапазоне от 20 мг/кг массы тела до 100 мг/кг массы тела, в диапазоне от 50 мг/кг массы тела до 100 мг/кг массы тела, в диапазоне от 1 мг/кг массы тела до 10 мг/кг массы тела, в диапазоне от 5 мг/кг массы тела до 10 мг/кг массы тела, в диапазоне от 0,5 мг/кг массы тела до 10 мг/кг массы тела, в диапазоне от 0,01 мг/кг массы тела до 0,5 мг/кг массы тела, в диапазоне от 0,01 мг/кг массы тела до 0,1 мг/кг массы тела или в диапазоне от 5 мг/кг массы тела до 50 мг/кг массы тела.

[00163] Антитело против IL4R или фармацевтическую композицию,

содержащую антитело против IL4R, можно вводить домашнему животному за один раз или в течение серии сеансов лечения. Например, антитело против IL4R или фармацевтическую композицию, содержащую антитело против IL4R, можно вводить по меньшей мере один раз, более одного раза, по меньшей мере два раза, по меньшей мере три раза, по меньшей мере четыре раза или по меньшей мере пять раз.

[00164] В некоторых вариантах осуществления дозу вводят один раз в неделю в течение по меньшей мере двух или трех недель подряд, а в некоторых вариантах осуществления этот цикл лечения повторяют два или более раз, необязательно чередуя с одной или более неделями отсутствия лечения. В других вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу вводят один раз в день в течение двух-пяти дней подряд, а в некоторых вариантах осуществления этот цикл лечения повторяют два или более раз, необязательно чередуя с одним или более днями или неделями отсутствия лечения.

[00165] Введение «в сочетании с» одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами включает одновременное (совпадающее) и последовательное или следующее друг за другом введение в любом порядке. Термин «одновременно» использован в данном документе для обозначения введения двух или более терапевтических средств, когда по меньшей мере часть введения перекрывается во времени или когда введение одного терапевтического средства приходится на короткий период времени по сравнению с введением другого терапевтического средства. Например, два или более терапевтических средства вводят с временным интервалом не более чем примерно определенное количество минут. Термин «последовательно» использован в данном документе для обозначения введения двух или более терапевтических средств, когда введение одного или нескольких средств продолжают после прекращения введения одного или нескольких других средств, или когда введение одного или нескольких средств начинают до введения одного или нескольких других средств. Например, введение двух или более терапевтических средств осуществляют с временным интервалом, превышающим определенное количество минут. В рамках настоящего изобретения термин «в сочетании с» относится к применению одного лечебного воздействия в дополнение к другому лечебному воздействию. Таким образом, «в сочетании с» относится к применению одного лечебного воздействия до, во время или после применению для животного другого лечебного воздействия.

[00166] В некоторых вариантах осуществления способ включает

введение в комбинации с антителом против IL4R или фармацевтической композиции, содержащей антитело против IL4R, ингибитора Jak, ингибитора Tyk2, ингибитора PI3K, ингибитора ERK. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение в комбинации с антителом против IL4R или фармацевтической композиции, содержащей антитело против IL4R, антитела против IL31, антитела против IL17, антитела против TNF α , антитела против CD20, антитела против CD19, антитела против CD25, антитела против IL4, антитела против IL13, антитела против IL23, антитела против IgE, антитела против CD11 α , антитела против IL6R, антитела против α 4-интергрина, антитела против IL12, антитела против IL1 β или антитела против BlyS.

[00167] В настоящем документе представлены способы воздействия на клетку антитела против IL4R или фармацевтической композиции, содержащей антитело против IL4R, в условиях, допускающих связывание антитела с IL4R. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой клетку собаки, клетку кошки или клетку лошади. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой клетку собаки DH82. В некоторых вариантах осуществления клетка подвергается воздействию антител или фармацевтической композиции *ex vivo*. В некоторых вариантах осуществления клетка подвергается воздействию антител или фармацевтической композиции *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления клетка подвергается воздействию антител против IL4R. В некоторых вариантах осуществления клетка подвергается воздействию антител против IL4R или фармацевтической композиции в условиях, позволяющих связывать антитело с внеклеточным IL4R. В некоторых вариантах осуществления клетка может подвергаться воздействию антител против IL4R или фармацевтической композиции *in vivo* с помощью любого одного или нескольких способов введения, описанных в настоящем документе, включая без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутрибрюшинную, интравенную инъекцию субъекту. В некоторых вариантах осуществления клетка может быть подвергнута *ex vivo* воздействию антител против IL4R или фармацевтической композицией путем воздействия на клетку культуральной среды, содержащей антитело или фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления на проницаемость клеточной мембраны может влиять использование любого количества способов, известных специалистам в данной области (таких как электропорация клеток или воздействие на клетки раствора, содержащего хлорид кальция) до воздействия на клетку культуральной среды, содержащей антитела или

фармацевтическую композицию.

[00168] В настоящем документе представлены способы применения антител, полипептидов и полинуклеотидов против IL4R для обнаружения, диагностики и мониторинга состояния, вызванного IL4R. В настоящем документе представлены способы определения того, будет ли домашнее животное реагировать на терапию антителами против IL4R. В некоторых вариантах осуществления способ включает определение наличия у животного клеток, экспрессирующих IL4R, с использованием антитела против IL4R. В некоторых вариантах осуществления способ обнаружения включает приведение образца в контакт с антителом, полипептидом или полинуклеотидом и определение того, отличается ли уровень связывания от уровня эталонного или сравнительного образца (такого как контроль). В некоторых вариантах осуществления способ может быть полезен для определения того, являются ли антитела или полипептиды, описанные в настоящем документе, подходящим средством для лечения рассматриваемого животного.

[00169] В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой биологический образец. Термин «биологический образец» означает количество вещества из живого или ранее живого существа. В некоторых вариантах осуществления биологический образец представляет собой лизат клеток или клеток/тканей. В некоторых вариантах осуществления биологический образец включает без ограничения кровь (например, цельную кровь), плазму, сыворотку, мочу, синовиальную жидкость и эпителиальные клетки.

[00170] В некоторых вариантах осуществления клетки или лизат клеток/тканей вводят в контакт с антителом против IL4R и определяют связывание между антителом и клеткой. Когда тестируемые клетки проявляют связывающую активность по сравнению с контрольной клеткой того же типа ткани, это может указывать на то, что субъекту будет полезно лечение антителом против IL4R. В некоторых вариантах осуществления тестируемые клетки получены из ткани домашнего животного.

[00171] Можно использовать различные способы, известные в данной области, для обнаружения специфического связывания антитело-антиген. Иллюстративные иммуноанализы, которые можно проводить, включают флуоресцентный поляризационный иммуноанализ (FPIA), флуоресцентный иммуноанализ (FIA), иммуноферментный анализ (EIA), нефелометрический иммуноферментный анализ (NIA), твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) и радиоиммуноанализ

(RIA). Индикаторный фрагмент или группа меток могут быть присоединены к рассматриваемым антителам, которые выбирают таким образом, чтобы удовлетворить потребности различных вариантов применения способа, которые часто диктуются наличием оборудования для анализа и совместимых процедур иммунологического анализа. Соответствующие метки включают без ограничения радионуклиды (например, ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S , ^3H или ^{32}P), ферменты (например щелочную фосфатазу, пероксидазу хрена, люциферазу или β -галактозидазу), флуоресцентные фрагменты или белки (например флуоресцеин, родамин, фикоэритрин, GFP или BFP) или люминесцентные фрагменты (например наночастицы Qdot™, поставляемые Quantum Dot Corporation, Palo Alto, Calif). Общие методики, используемые при проведении различных иммунологических анализов, упомянутых выше, известны специалистам в данной области.

[00172] В целях диагностики полипептид, содержащий антитела, может быть помечен поддающимся обнаружению фрагментом, включая без ограничения радиоизотопы, флуоресцентные метки и различные фермент-субстратные метки, известные в данной области. Способы конъюгации метки с антителом известны в данной области. В некоторых вариантах осуществления антитела против IL4R не нужно метить, и их присутствие можно обнаружить с помощью второго меченого антитела, которое связывается с первым антителом против IL4R. В некоторых вариантах осуществления антитело против IL4R можно использовать в любом известном методе анализа, таком как анализы конкурентного связывания, прямые и непрямые сэндвич-анализы и анализы иммунопреципитации. Zola, *Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques*, стр. 147-158 (CRC Press, Inc., 1987). Антитела и полипептиды против IL4R также можно использовать для диагностических анализов *in vivo*, таких как визуализация *in vivo*. Как правило, антитело или полипептид метят радионуклидом (таким как ^{111}In , ^{99}Tc , ^{14}C , ^{131}I , ^{125}I , ^3H или любой другой радионуклидной меткой, включая описанные в настоящем документе), так что интересующие клетки или ткань можно локализовать с помощью иммуносцинтиграфии. Антитело можно также использовать в качестве окрашивающего средства при патологии с использованием методов, хорошо известных в данной области.

[00173] В некоторых вариантах осуществления первое антитело используют для диагностики, а второе антитело используют в качестве терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления первое и второе антитела различаются. В некоторых

вариантах осуществления первое и второе антитела могут одновременно связываться с антигеном путем связывания с отдельными эпитопами.

[00174] В настоящем документе представлены способы скрининга молекулы, которая ингибирует сигнальную функцию IL4 и/или IL13, включающие воздействие на собачью клетку DH82 молекулы и определение того, имеет ли место снижение фосфорилирования STAT6. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит антитело против IL4R или низкомолекулярный антагонист IL4R. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит антитело против IL4R или низкомолекулярный антагонист IL13R. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит антитело против IL4R или низкомолекулярный антагонист IL4. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит антитело против IL4R или низкомолекулярный антагонист IL13.

[00175] Следующие примеры иллюстрируют отдельные аспекты раскрытия и никоим образом не предназначены для ограничения раскрытия.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Приготовление реагентов ECD IL4 и IL4R

[00176] Нуклеотидные последовательности, кодирующие слитые белки, содержащие (1) либо полноразмерный собачий IL4R (SEQ ID NO: 94), либо ECD собачьего, кошачьего, лошадиного, мышиноного или человеческого IL4R (SEQ ID NO: 99, 100, 101, 102 или 103), либо собачий, кошачий или лошадиный IL4 (SEQ ID NO: 121, 122 или 123), (2) один или несколько His6, человеческий Fc и/или метку FLAG, (3) одну или несколько линкерных последовательностей и (4) лидерную последовательность, синтезировали и клонировали в отдельные экспрессионные плазмиды млекопитающих. Плазмиды по отдельности трансфицировали в клетки 293, культивировали, и супернатанты, содержащие секретированный ECD IL4R или слитые полипептиды IL4, отдельно собирали и фильтровали. Слитые белки поли-His подвергали аффинной очистке с использованием колонки Ni NTA (GE Healthcare Life Sciences), а слитые белки Fc человека подвергали аффинной очистке с использованием аффинной смолы CaptivA® Protein A (Repligen). Очищенные слитые белки подтверждали с помощью анализа SDS-PAGE (данные не показаны). Слитые белки (до и после обработки) приведены в Таблице 3 ниже.

[00177] Таблица 3.

SEQ ID NO:	Описание
104	Собачий IL4R_C-FLAG (с лидерной последовательностью)
105	Собачий IL4R_C-FLAG (процессированный)
106	Собачий IL4R-ECD_C-His6 (с лидерной последовательностью)
107	Собачий IL4R-ECD_C-His6 (процессированный)
108	Собачий IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (с лидерной последовательностью)
109	Собачий IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (процессированный)
110	Кошачий IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (с лидерной последовательностью)
111	Кошачий IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (процессированный)
112	Лошадиный IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (с лидерной последовательностью)
113	Лошадиный IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (процессированный)
114	Мышиный IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (с лидерной последовательностью)
115	Мышиный IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (процессированный)
116	Человеческий IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (с лидерной последовательностью)
117	Человеческий IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (процессированный)
124	Собачий IL4_N-His6 (с лидерной последовательностью)
125	Собачий IL4_N-His6 (процессированный)
126	Собачий IL4_C-His6 (с лидерной последовательностью)
127	Собачий IL4_C-His6 (процессированный)
128	Кошачий IL4_C-His6 (с лидерной последовательностью)
129	Кошачий IL4_C-His6 (процессированный)
130	Лошадиный IL4_C-His6 (с лидерной последовательностью)
131	Лошадиный IL4_C-His6 (процессированный)
156	Собачий IL13_C-His6 (с лидерной последовательностью)
157	Собачий IL13_C-His6 (процессированный)
158	Кошачий IL13_C-His6 (с лидерной последовательностью)
159	Кошачий IL13_C-His6 (процессированный)

Пример 2

Идентификация мышиных моноклональных антител, которые

связываются с собачьим IL4R

[00178] Мышиные моноклональные антитела идентифицировали после стандартной иммунизации очищенным собачьим IL4R-ECD_C-His6 (SEQ ID NO: 107) в качестве иммуногена. Во время иммунизации использовали различные адъюванты (Akesobio, Inc, China), и моноклональные антитела получали по стандартной гибридомной технологии.

[00179] Иммуноферментный анализ (ELISA) был разработан для скрининга клонов, которые продуцируют антитела, связывающие IL4R. Сначала в лунки, покрытые стрептавидином, вносили биотинилированный IL4R-ECD_C-His6 (SEQ ID NO: 107). Затем в лунки добавляли иммунизированную сыворотку с последующей промывкой и детектированием с помощью конъюгированных с HRP антимышьных антител. Присутствие собачьих антител, связывающих IL4R, дало положительный сигнал. Было идентифицировано более 121 ELISA-позитивных верхних клонов.

[00180] Клоны антител 121 подвергали скринингу на способность блокировать взаимодействие между собачьим IL4 и собачьим IL4R ECD с помощью ELISA. Собачий IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (SEQ ID NO: 109) иммобилизовали в лунки, покрытые античеловеческим Fc. Добавляли супернатант гибридомы, затем биотинилированный собачий IL4_C His6 (SEQ ID NO: 127), а затем стрептавидин-HRP. Уменьшение сигнала свидетельствует о снижении взаимодействия между ECD собачьего IL4R и собачьим IL4. Одиннадцать клонов были идентифицированы и обозначены как клоны A, B, C, D, E, F, G, H, I, J и K. Каждый из клонов был дополнительно культивирован, и полученные антитела IgG были очищены с использованием стандартной аффинной хроматографии на основе белка A.

[00181] Связывание каждого клона с ECD собачьего IL4R подтверждали биосенсорным анализом (Forte Bio Octet). Сначала биотинилированный собачий IL4R-ECD_C-His6 (SEQ ID NO: 107) связывали с кончиками стрептавидиновых датчиков. Затем оценивали связывание каждого из одиннадцати клонов антител с кончиком датчика, связанным с собачьим IL4R-ECD.

Пример 3

Антитела клона B и клона I блокируют связывание IL4 с собачьим IL4R.

[00182] Одиннадцать антител оценивали с помощью биосенсорного анализа (Forte Bio Octet) на способность комплекса антитело-ECD IL4R уменьшать связывание лиганда собачьего IL4. Биотинилированный

собакий IL4R-ECD_C-His6 (SEQ ID NO: 107) был захвачен кончиками стрептавидинового датчика. Кончики, связанные с ECD IL4R, отдельно подвергали воздействию каждого из одиннадцати мышинных антител (клоны А, В, С, D, Е, F, G, H, I, J и K) в концентрации 20 мкг/мл с образованием бинарных комплексов антитело-ECD IL4R. Связанные комплексом кончики затем обрабатывали собачьим IL4_C His6 (SEQ ID NO: 127) в высокой концентрации (240 мкг/мл). Комплексы антитело-ECD собачьего IL4R клонов В и I не связывались с собачьим IL4, что свидетельствует о том, что оба клона В и I являются нейтрализующими антителами.

Пример 4

Идентификация последовательностей ДНК, кодирующих VH и VL моноклональных антител

[00183] Гибридомные клоны В и I осаждали и экстрагировали общую РНК. Олигонуклеотидные праймеры для амплификации мышинных переменных доменов иммуноглобулина (Ig) использовали для получения кДНК с использованием стандартных методик. Тяжелые и легкие цепи каждого клона секвенировали и анализировали путем выравнивания последовательностей (фиг. 1А и фиг. 1В соответственно). Иллюстративные последовательности CDR клона В были идентифицированы как SEQ ID NO: 7-9 и 14-16, а клона I были идентифицированы как SEQ ID NO: 29-31 и 36-38. Иллюстративные консенсусные последовательности CDR были идентифицированы как CDR-H1: GYTFTSYVMH (SEQ ID NO: 1), CDR-H2: YINPX₁NDGTFYNGX₂X₃X₄G (SEQ ID NO: 2), где X₁ представляет К или А, X₂ представляет К или А, X₃ представляет F или V, и X₄ представляет К или Q, или YINPX₁NDGT, где X₁ представляет К или А (SEQ ID NO: 268); CDR-H3: FX₅YGX₆AY (SEQ ID NO: 3), где X₅ представляет N или Y, а X₆ представляет I или F, CDR-L1: RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 4); CDR-L2: AASX₇X₈DX₉ (SEQ ID NO: 5), где X₇ представляет T или N, X₈ представляет R или L, а X₉ представляет S или T; и CDR-L3: VQYASYPWT (SEQ ID NO: 6).

Пример 5

Экспрессия и очистка клонов В и I анти-IL4R-mAb

[00184] Нуклеотидные последовательности, кодирующие полноразмерные полипептиды тяжелой и легкой цепей клонов В и I с лидерными последовательностями (SEQ ID NO: 27, 28, 49 и 50), были химически синтезированы и клонированы в отдельные векторы экспрессии, подходящие для трансфекции в клетку-хозяин CHO. Векторы клона В и клона I трансфицировали в отдельные клетки-хозяева CHO и культивировали. Антитела клона В и клона I очищали

из культуральной среды с помощью одностадийной колоночной хроматографии с белком А.

[00185] Термостабильность антител клонов В и I в зависимости от pH измеряли с помощью дифференциальной сканирующей флуориметрии (DSF). Температура плавления (T_m) каждого антитела при различных pH указана в таблице 4 ниже. Буфер и 12 мкг антитела смешивали с красителем 1X Protein thermoshift (Applied Biosystem, № по каталогу 4461146). Кривая плавления была получена с помощью системы ПЦР в реальном времени StepOne (Applied Biosystem, № по каталогу 4376357). Температуру повышали с 25°C до 99°C со скоростью линейного изменения 1% в соответствии с инструкциями производителя. Данные анализировали с помощью программного обеспечения Protein Thermal Shift™ v1.0 (Applied Biosystem, № по каталогу 4466038) для определения T_m , которую рассчитывали как наибольшее значение, полученное из первой производной кривой плавления белка.

[00186] Таблица 4.

Тестируемая pH	Аналитический буфер	клон В T_m (°C)	клон I T_m (°C)
4,5	0,1 М NaAc	58,5	59,2
6	0,1 М NaPO ₄	65,1	65,6
7,5	0,1 М NaPO ₄	66,5	67,8
9	0,1M TrisHCl	66,7	67,1

Пример 6

Демонстрация активности связывания собачьего IL4R

[00187] Каждый из клонов антител В и I проявлял аффинность к собачьему IL4R с кинетикой, потенциально достаточной для терапевтической активности. Анализ связывания проводили с использованием Octet Biosensor следующим образом. Вкратце, собачий IL4R-ECD_C-His6 (SEQ ID NO: 107) биотинилировали с помощью химии аминов. Свободный непрореагировавший биотин удаляли с помощью экстенсивного диализа. Биотинилированный собачий IL4R-ECD_C-His6 был захвачен кончиками стрептавидинового датчика. Ассоциацию антитела клона В или I и собачьего IL4R-ECD_C-His6 (25 мкг/мл) отслеживали в течение 600 секунд. Диссоциацию отслеживали в течение 600 секунд. Фоновую кривую только для буфера вычитали, чтобы скорректировать любой дрейф. Данные соответствовали модели связывания 1:1 с использованием программного обеспечения для анализа данных ForteBio™ для определения k_{on} , k_{off} и K_d . Буфер для

разведений и всех этапов связывания представлял собой 20 мМ фосфата, 150 мМ NaCl, pH 7,2. Kd антитела клона В и собачьего IL4R-ECD_C His6 составляла $2,03 \times 10^{-9}$ М, а антитела клона I и собачьего IL4R-ECD_C-His6 составляла $1,79 \times 10^{-9}$ М.

[00188] Альтернативный анализ связывания проводили также с использованием Octet Biosensor. Собачий IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (SEQ ID NO: 109) был захвачен на кончиках датчиков, связанных с человеческим Fc. Ассоциацию антитела клона В или I и собачьего IL4R-ECD_C-HuFc_His6 отслеживали в течение 600 секунд. Диссоциацию отслеживали в течение 600 секунд. Буфер для разведений и всех этапов связывания представлял собой 20 мМ фосфата, 150 мМ NaCl, pH 7,2. Kd антитела клона В и собачьего IL4R-ECD_C HuFc_His6 составляло около 10^{-10} М, а антитела клона I и собачьего IL4R-ECD_C-HuFc_His6 составляло $2,75 \times 10^{-10}$ М. Повышенная аффинность, наблюдаемая во втором анализе, может быть связана с увеличением авидности антител клонов В и I к собачьему IL4R-ECD_C-HuFc_His6 по сравнению с собачьим IL4R-ECD_C-His6. Кроме того, конъюгация с амином может влиять на аффинность собачьего IL4R-ECD_C-His6 для взаимодействия с антителами клона В и I.

Пример 7

Антитела Клонов В и I конкурируют за одну и ту же группу эпитопов IL4R.

[00189] Анализ связывания эпитопов проводили с использованием Octet Biosensor. Собачий IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (SEQ ID NO: 109) был захвачен на кончиках датчиков, связанных с Fc человека. Ассоциацию антитела клона В (50 мкг/мл) и собачьего IL4R-ECD_C HuFc_His6 отслеживали в течение 600 секунд. Связанные комплексом кончики быстро промывали, а затем обрабатывали антителами клона I (50 мкг/мл). После этапа промывки и воздействия антител клона I не наблюдалось дальнейшей ассоциации собачьего IL4R-ECD_C HuFc_His6 (фиг. 2А), что свидетельствует о том, что антитела клона В и I связываются с одной и той же группой эпитопов. Также был проведен противоположный анализ связывания. Связь между антителами клона I (50 мкг/мл) и собачьим IL4R-ECD_C-HuFc_His6, захваченным на кончиках датчиков, связанных с Fc человека, отслеживали в течение 600 секунд. Связанные с комплексом кончики быстро промывали, а затем обрабатывали антителами клона В (50 мкг/мл). После этапа промывки и воздействия антител клона В дальнейшей ассоциации собачьего IL4R-ECD_C HuFc_His6 не наблюдалось (фиг. 2В), что снова позволяет предположить, что антитела клона В и клона I связываются

с одной и той же группой эпитопов.

Пример 8

Антитела клона В и клона I блокируют связывание IL4 и IL13 с IL4R.

[00190] Различные анализы связывания лигандов клона В, клона I, собачьего IL4 и собачьего IL13 с собачьим IL4R проводили с использованием Octet Biosensor. Собачий IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (SEQ ID NO: 109) был захвачен на кончиках датчиков, связанных с Fc человека. Ассоциацию антитела клона В или клона I (25 мкг/мл) и собачьего IL4R-ECD_C-HuFc_His6 отслеживали в течение 600 секунд. Связанные с комплексом кончики быстро промывали, а затем подвергали воздействию собачьего IL4_C-His6 (SEQ ID NO: 127; 50 мкг/мл) или собачьего IL13_C-His6 (SEQ ID NO: 157; 50 мкг/мл) и отслеживали в течение 600 секунд. Связывание собачьего IL4 (фиг. 3А) или собачьего IL13 (фиг. 3В) практически не наблюдалось, что свидетельствует о том, что антитела клона В и I блокируют связывание собачьего IL4 и собачьего IL13 с собачьим IL4R.

[00191] Также проводили противоположный анализ связывания. Ассоциация между собачьим IL4_C-His6 (SEQ ID NO: 127; 50 мкг/мл) или собачьим IL13_C-His6 (SEQ ID NO: 157; 50 мкг/мл) и собачьим IL4R-ECD_C-HuFc_His6, захваченным на кончиках датчиков, связанных с Fc человека, отслеживали в течение 600 секунд. Связанные комплексом кончики быстро промывали, а затем подвергали воздействию антител клона В (50 мкг/мл) или антител клона I (50 мкг/мл) и отслеживали в течение 600 секунд. После связывания IL4 и IL13 с IL4R (фиг. 3С и 3D, соответственно) наблюдалась дальнейшая ассоциация с клоном В или клоном I. Эти результаты свидетельствуют о том, что клон В и клон I, каждый, обладают более высокой аффинностью к IL4R, чем собачий IL4 или собачий IL13.

Пример 9

Иммунореактивность клонов В и I антител к IL4R по вестерн-анализу

[00192] Исследовали способность антител клонов В и I распознавать собачий IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (SEQ ID NO: 109) с помощью вестерн-блоттинга. Очищенный собачий IL4R-ECD_C-HuFc_His6 разделяли с помощью SDS-PAGE в восстанавливающих условиях (в присутствии DTT) или в невосстанавливающих условиях (отсутствие DTT). Белки переносили на мембрану PVDF и исследовали с использованием антител либо клона В, либо I, а затем козьего анти-мышьного IgG-HRP. Иммунореактивные положительные сигналы с

антителами клона В и I наблюдали только в образцах в невосстанавливающих условиях, что позволяет предположить, что связывание дисульфида может быть важным для поддержания конформации эпитопа и что эпитоп для антител клона В и I может быть прерывистым или конформационным.

[00193] Также исследовали перекрестную реактивность антител клона I к кошачьему, лошадиному, мышинному и человеческому IL4R. Собачий IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (SEQ ID NO: 109), кошачий IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (SEQ ID NO: 111), лошадиный IL4R-ECD_C HuFc_His6 (SEQ ID NO: 113), мышинный IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (SEQ ID NO: NO: 115) и человеческий IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (SEQ ID NO: 117) (0,1 мкг/полоса) разделяли с помощью SDS-PAGE в восстанавливающих (+DTT) или невосстанавливающих (-DTT) условиях. Белки переносили на мембраны PVDF, а блоты исследовали с помощью антител клона I (0,3 мкг/мл) и визуализировали с помощью козьего антимышиного IgG-HRP (фиг. 4A). В качестве контроля брали стрип блота и исследовали с помощью Fc-HRP козьего антитела к IgG человека, чтобы визуализировать присутствие белков IL4R-ECD (фиг. 4B). Антитело клона I иммунореагировало с собачьим IL4R-ECD_C-HuFc_His6 и в меньшей степени с кошачьим IL4R-ECD_C-HuFc_His6 в невосстанавливающих условиях (фиг. 4A, полосы 5 и 1, соответственно). Низкая фоновая реактивность наблюдалась у лошадиных, мышинных и человеческих слитых полипептидов IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (фиг. 4A, полосы 2, 3 и 4, соответственно).

Пример 10

Аффинность связывания кошачьего IL4R

[00194] Иммуноблот-анализ выявил слегка сниженное связывание между клоном I и кошачьим IL4R-ECD_C-HuFc_His6 по сравнению со связыванием между клоном I и собачьим IL4R-ECD_C HuFc_His6. Эти данные согласуются с аффинностью связывания *in vitro*, измеренной с помощью Octet Biosensor. Биотинилированный кошачий IL4R-ECD_C-HuFc_His6 (SEQ ID NO: 111) был захвачен кончиками стрептавидинового датчика. Ассоциацию антитела клон I (25 мкг/мл) и кошачьего IL4R-ECD_C-HuFc_His6 отслеживали в течение 600 секунд. Диссоциацию отслеживали в течение 600 секунд. Фоновую кривую только для буфера вычитали, чтобы скорректировать любой дрейф. Данные соответствовали модели связывания 1:1 с использованием программного обеспечения для анализа данных ForteBio™ для определения k_{on} , k_{off} и K_d . Буфер для разведений и для всех этапов связывания представлял собой 20 мМ фосфата, 150 мМ NaCl, pH 7,2.

Kd антитела клона I и кошачьего IL4R-ECD_C HuFc_His6 составляла $1,1 \times 10^{-9}$ М.

Пример 11

Идентификация собачьего эпитопа связывания IL4R для антитела клона I

[00195] Исследовали эпитоп собачьего IL4R, который распознается антителом клона I (и предположительно также антителом клона B). Поскольку антитело клона I проявляло низкий фон перекрестной реактивности с человеческим IL4R-ECD, многочисленные гибридные белки с последовательностями собачьего ECD IL4R (SEQ ID NO: 99) и человеческого IL4R (SEQ ID NO: 103) были сконструированы с лидерной последовательностью (SEQ ID NO: 132) и С-концевой меткой человеческого Fc-His6 для облегчения картирования эпитопа собачьего IL4R. Последовательности собачьего и человеческого ECD были разделены на три сегмента (А, В и С), и на основе этих сегментов были получены шесть различных гибридных полипептидных конструкций в порядке от А до С (см. фиг. 5А и таблицу 5 ниже).

[00196] Таблица 5.

Гибрид IL4R	SEQ ID NO:	Сегмент (сегменты) ECD собачьего IL4R	Сегмент (сегменты) ECD человеческого IL4R	Фиг. 4 Lane
Гибрид 1	133	А (G1-N55)	В и С (N56-H209)	3
Гибрид 2	134	В (R56-H109)	А и С (G1-N55, T110-H209)	4
Гибрид 3	135	С (P110-P204)	А и В (G1-H109)	5
Гибрид 4	136	А и В (G1-H109)	С (T110-H209)	6
Гибрид 5	137	В и С (R56-P204)	А (G1-N55)	7
Гибрид 6	138	А и С (G1-N55, P110-P204)	В (N56-H109)	8

[00197] Плазмидные конструкции, содержащие нуклеотидные последовательности, кодирующие каждый из полипептидов Гибрида 1-6, временно трансфицировали в клетки 293, и супернатанты концентрировали в 3 раза. Каждый слитый полипептид разделяли с помощью SDS-PAGE в невозстанавливающих (-DTT) условиях, и белки переносили на мембрану PVDF. Блот исследовали с использованием антитела клон I (фиг. 5B) или антитела против Fc человека в

качестве контроля (фиг. 5C). Присутствие обоих собачьих ECD IL4R сегментов А и В давало самый сильный сигнал (гибрид 4, фиг. 5В, полоса 6). Сегмент А собачьего ECD IL4R отдельно (гибрид 1, фиг. 5В, полоса 3) или с сегментом С (гибрид 6, фиг. 5В, полоса 8) давал заметный сигнал, предполагая, что сегмент А может содержать основной эпитоп. Тогда как сегмент В отдельно (гибрид 2, фиг. 5В, полоса 4) или с сегментом С (гибрид 5, фиг. 5В, полоса 7) давал более слабый сигнал, что позволяет предположить, что сегмент В может содержать дополнительный (или небольшой) эпитоп.

[00198] На основании этой информации были сконструированы дополнительные гибридные белки последовательностей ECD собачьего IL4R (SEQ ID NO: 99) и ECD человеческого IL4R (SEQ ID NO: 103) с лидерной последовательностью (SEQ ID NO: 132) и С-терминальной меткой человеческого Fc-His6 для дальнейшей локализации эпитопа (эпитопов) собачьего IL4R. Сегменты А и В последовательностей собачьего и человеческого ECD были дополнительно разделены, и были получены дополнительные восемь гибридных полипептидных конструкций (гибриды 7-14) на основе увеличения числа аминокислотных остатков собачьих и человеческих последовательностей (см. фиг. 6А и таблицу 6, ниже).

[00199] Таблица 6.

Гибрид IL4R	SEQ ID NO:	Сегмент (сегменты) ECD собачьего IL4R	Сегмент (сегменты) ECD человеческого IL4R	Фиг. 5 Полос а
Гибрид 7	139	C31-P204	G1-N30	3
Гибрид 8	140	G1-N30 и R56-P204	C31-N55	4
Гибрид 9	141	G1-N30 и D42-P204	C31-L41	5
Гибрид 10	142	G1-L41 и R56-P204	V42-N55	6
Гибрид 11	143	G1-N55 и E72-P204	N56-V71	7
Гибрид 12	144	G1-V71 и G90-P204	S72-K89	8
Гибрид 13	145	G1-S89 и P110-P204	G90-H109	9
Гибрид	146	G1-I67 и S95-P204	D68-P94	10

14				
----	--	--	--	--

[00200] Плазмидные конструкции, содержащие нуклеотидные последовательности, кодирующие каждый из полипептидов гибрида 7-14, временно трансфицировали в клетки 293, а супернатанты концентрировали в 3 раза. Каждый гибридный полипептид разделяли с помощью SDS-PAGE в невозстанавливающих (-DTT) условиях, и белки переносили на мембрану PVDF. Блот исследовали с использованием антител клона I (фиг. 6B) или антител против Fc человека в качестве контроля (фиг. 6C). Присутствие как С-концевой половины сегмента А, так и центральной части сегмента В давало самые сильные сигналы (фиг. 6B; гибриды 7, 11 и 13; полосы 3, 7 и 9, соответственно).

[00201] Для дальнейшей идентификации аминокислотных остатков эпитопов собачьего IL4R, распознаваемых клоном I, сконструировали множество мутантных последовательностей ECD собачьего IL4, несущих мутации аланина на основе SEQ ID NO: 99, с лидирующей последовательностью (SEQ ID NO: 132) и С-концевой меткой человеческого Fc-His6, и экспрессировали в клетках 293. Клеточные супернатанты концентрировали в 3 раза, разделяли с помощью SDS-PAGE в невозстанавливающих (-DTT) условиях и переносили на мембрану PVDF. Блот исследовали с использованием антитела клон I (фиг. 7B) или антитела против Fc человека в качестве контроля (фиг. 7C). Результаты точного картирования эпитопов суммированы в Таблице 7 ниже. Результаты позволяют предположить, что аминокислоты M44 и G45 ECD собачьего IL4R (SEQ ID NO: 95) участвуют в связывании эпитопа.

[00202] Таблица 7.

Мутант IL4R	Фиг. 7 Полоса	SEQ ID NO:	Замена ECD собачьего IL4R	Наблюдался пониженный сигнал?
Мутант 1	3	147	A33T	Нет
Мутант 2	4	148	M44A	Да
Мутант 3	5	149	G45A	Да
Мутант 4	6	150	N48A	Нет
Мутант 5	7	151	S38A	Нет
Мутант 6	8	152	D42A	Нет
Мутант 7	9	153	H49A	Нет

[00203] Была сконструирована трехмерная модель комплекса собачьего IL4 (SEQ ID NO: 121), собачьего IL4R ECD (SEQ ID NO: 99)

и собачьего IL13R ECD (SEQ ID NO: 161) (фиг. 8). Эпитоп 1 собачьего IL4R идентифицирован на фиг. 8. Анализ результатов исследования, описанных выше, и анализ трехмерного моделирования белков позволяет предположить, что клоны В и I связываются с первым эпитопом, находящимся в пределах L41 и T50 ECD собачьего IL4R (SEQ ID NO: 99) или кошачьего IL4R ECD (SEQ ID NO: 100), например, в пределах R36 и N55. Например, первый эпитоп может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91 или SEQ ID NO: 92. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит аминокислотную последовательность $LX_{10}FMGSENX_{11}T$, где X_{10} представляет D или N, а X_{11} представляет H или R (SEQ ID NO: 85). В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит аминокислотную последовательность $RLSYQLX_{10}FMGSENX_{11}TCVPEN$, где X_{10} представляет D или N, а X_{11} представляет H или R (SEQ ID NO: 86).

[00204] Анализ результатов исследования и трехмерное моделирование белков также позволяет предположить, что клоны В и I связываются со вторым эпитопом в пределах аминокислот S64 и Q85 ECD IL4R собак (SEQ ID NO: 99) или ECD IL4R кошек (SEQ ID NO: 100). Например, второй эпитоп может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90 или SEQ ID NO: 93. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит аминокислотную последовательность $SMX_{12}X_{13}DDX_{14}VEADVYQLX_{15}LWAGXQ$, где X_{12} представляет P или L, X_{13} представляет I или M, X_{14} представляет A или F, X_{15} представляет D или H, а X_{16} представляет Q или T (SEQ ID NO: 87).

Пример 12

Экспрессия и очистка химерных, канинизированных и фелинизированных антител

[00205] Полипептиды вариабельной области тяжелой цепи клона В или I могут быть слиты с константной областью тяжелой цепи животного другого вида, такого как собачий IgG A, IgG-B, IgG-C или IgG-D дикого типа или кошачий Fc-полипептид IgG-1a, IgG-1b или IgG-2 дикого типа (например Fc-полипептиды IgG, содержащие SEQ ID NO: 162, 163, 164, 165, 166, 167, 203, 204, 205, 206, 207, 227, 228, 229, 230, 237, 238, 239 или 240), или варианты таких Fc-полипептидов IgG (например варианты Fc-полипептидов IgG, содержащие SEQ ID NO: 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202,

208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 231, 232, 233, 234, 239, 240, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393 или 394). Примеры аминокислотных последовательностей химерных тяжелых цепей включают SEQ ID NO: 51 (вариабельная область HC клона В и собачий IgG-B) и SEQ ID NO: 55 (вариабельная область HC клона I и собачий IgG-B). Кроме того, полипептиды вариабельной области легкой цепи клона В или I могут быть слиты с константной областью легкой цепи видов домашних животных, такой как собачья или кошачья константная область легкой цепи дикого типа (например, SEQ ID NO: 235 или 241) или варианты таких полипептидов (например SEQ ID NO: 236 или 242). Примеры аминокислотных последовательностей химерных легких цепей включают SEQ ID NO: 52 (вариабельная область LC клона В и собачья константная область легкой цепи к) и SEQ ID NO: 56 (вариабельная область LC клона I и собачья константная область легкой цепи к).

[00206] Вариабельные области тяжелой и легкой цепей клонов В и I канинизировали и фелинизировали путем поиска и выбора надлежащих аминокислотных последовательностей собачьих и кошачьих зародышевых линий антител в качестве матрицы для прививки CDR. Последовательности были дополнительно оптимизированы с использованием трехмерного структурного моделирования. Примеры канинизированных и фелинизированных вариантов полипептидов вариабельной области тяжелой и вариабельной области легкой цепи клона В и I, которые были сконструированы, включают SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 363, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 364, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69 и SEQ ID NO: 70.

[00207] Канинизированные или фелинизированные полипептиды тяжелой цепи могут быть слиты с константной областью тяжелой цепи Fc-полипептида собачьего IgG A, IgG-B, IgG-C или IgG-D дикого типа или кошачьего IgG-1a, IgG-1b или IgG-2 дикого типа (например Fc-полипептиды IgG, содержащие SEQ ID NO: 162, 163, 164, 165, 166, 167, 203, 204, 205, 206, 207, 227, 228, 229, 230, 237, 238, 239 или 240) или варианты таких Fc-полипептидов IgG (например варианты Fc-полипептидов IgG, содержащие SEQ ID NO: 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215,

216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 231, 232, 233, 234, 239, 240, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393 или 394). Примеры аминокислотных последовательностей канинизированной или фелинизированной переменной области тяжелой цепи и варианта Fc-полипептида IgG включают SEQ ID NO: 71, 72, 75, 76, 79, 80, 82, 372, 373, 83, 374 и 375.

[00208] Канинизированные или фелинизированные полипептиды легкой цепи могут быть слиты с константной областью легкой цепи видов домашних животных, такой как собачья или кошачья константная область легкой цепи дикого типа (например, SEQ ID NO: 235 или 241), или варианты таких полипептидов (например SEQ ID NO: 236 или 242). Примеры аминокислотных последовательностей канинизированной или фелинизированной переменной области легкой цепи и константной области легкой цепи к включают SEQ ID NO: 73, 74, 77, 78, 81, 84, 376, 377 и 378.

[00209] Нуклеотидные последовательности, кодирующие химерные полипептиды переменной области тяжелой цепи клона В и I, слитой с собачьим или кошачьим IgG, и переменной области легкой цепи клона В и I, слитой с собачьей или кошачьей константной областью легкой цепи, были синтезированы и клонированы в векторы экспрессии, подходящие для трансфекции в клетку-хозяин CHO. Нуклеотидные последовательности, кодирующие канинизированные и фелинизированные полипептиды клона I, также были синтезированы и клонированы в векторы экспрессии. Каждую пару нуклеотидных последовательностей HC и LC трансфицировали в клетку-хозяин CHO. Клетки культивировали и антитела клона В, клона I, химерного В и химерного I очищали из культуральной среды с помощью колоночной хроматографии с белком А.

[00210] Векторы также могут быть использованы для проведения пилотной трансфекции в клетках CHO-S с использованием трансфекционного реагента FreestyleMax™ (Life Technologies). Супернатант собирают путем осветления кондиционированной среды. Антитела можно очистить с помощью этапа однократной хроматографии на белке А и использовать для дальнейшего исследования.

[00211] Очищенные препараты антител можно смешивать с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами и стерилизовать фильтрованием для получения фармацевтической композиции согласно изобретению. Иллюстративные препараты антител или фармацевтические композиции можно вводить собаке или кошке с

индуцированным IL4R состоянием, таким как атопический дерматит, аллергический дерматит, зуд, астма, псориаз, склеродермия или экзема, в терапевтически эффективном количестве.

Пример 13

Вариантные Fc-полипептиды собачьего IgG для повышения связывания белка А и/или снижения связывания комплемента и/или понижения связывания CD16.

[00212] Очистка антител с использованием аффинности к белку А представляет собой хорошо разработанный процесс. Однако среди четырех подтипов собачьего IgG только IgG-B Fc (например, SEQ ID NO: 163 или SEQ ID NO: 164) обладает аффинностью связывания с белком А. Fc собачьего IgG-A (например SEQ ID NO: 162), IgG-C Fc (например SEQ ID NO: 165 или SEQ ID NO: 166) и IgG-D Fc (например SEQ ID NO: 167) имеют слабую или не поддающуюся измерению аффинность связывания с белком А. Варианты собачьих Fc-полипептидов Fc IgG-A, IgG-C Fc и IgG-D Fc были разработаны для измененного связывания белка А.

[00213] Кроме того, Fc собачьего IgG-B и IgG-C Fc обладают комплементарной активностью и связываются с C1q, в то время как Fc собачьего IgG-A и IgG-D Fc обладают слабой или не поддающейся измерению аффинностью связывания с C1q. Для потенциального снижения связывания C1q и/или потенциального снижения комплемент-опосредованных иммунных ответов были разработаны варианты собачьих полипептидов IgG-B Fc и IgG-C Fc.

[00214] Кроме того, Fc собачьего IgG-B и IgG-C Fc обладают CD16-связывающей активностью. Для потенциального снижения связывания CD16 с IgG-B Fc и IgG-C Fc и/или потенциального снижения ADCC были разработаны варианты собачьих полипептидов IgG-B Fc и IgG-C Fc.

[00215] В Таблице 8 ниже приведены характеристики связывания белка А и C1q подтипов Fc собачьего IgG. Примечательно, что ни один из подтипов Fc собачьего IgG дикого типа не лишен связывания C1q и связывает белок А.

[00216] Таблица 8.

Fc Собачьего IgG дикого типа	Связывание Белка А	Связывание C1q	Связывание CD16
Fc IgG-A	-	-	-
IgG-B Fc	+	+	+
IgG-C Fc	-	+	+

IgG-D Fc	-	-	-
----------	---	---	---

(-) обозначает низкую или не поддающуюся измерению активность связывания.

[00217] Два подхода использовали для конструирования вариантных Fc-полипептидов собачьего IgG-A, IgG-C и IgG-D для повышенного связывания белка А. Для первого подхода были сконструированы варианты Fc-полипептидов собачьего IgG-A, IgG-C и IgG-D, которые имели те же последовательности мотивов связывания белка А, что и Fc собачьего IgG-B (например, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165 и SEQ ID NO: 167, соответственно). Для второго подхода вариант собачьего Fc IgG-A I(21)T/Q(207)H (SEQ ID NO: 169), вариант Fc собачьего IgG-C I(21)T (SEQ ID NO: 181) и вариант Fc собачьего IgG-D I(21)T/Q(207)H (SEQ ID NO: 194) конструировали с одной или двумя аминокислотными заменами в области связывания белка А, чтобы соответствовать последовательности Fc собачьего IgG-B.

[00218] Кроме того, могут быть получены вариантные полипептиды Fc IgG-A, IgG-C Fc и IgG-D Fc с повышенным связыванием белка А, содержащие одну или несколько аминокислотных замен, перечисленных в таблице 9.

[00219] Таблица 9.

Аминокислотные замены* Вариантного Fc собачьего IgG (Белок А +)		
Fc собачьего IgG-A (SEQ ID NO: 162)	Fc собачьего IgG-C (SEQ ID NO: 165)	Fc собачьего IgG-D (SEQ ID NO: 167)
Ile (21) Thr	Ile (21) Thr	Ile (23) Thr
Arg (23) Leu	Val (23) Leu	Arg (23) Leu
Тч (25) Ala	Тч (24) Ile	Тч (25) Ala
Glu (80) Gly		Glu (80) Gly
Тч (205) Ala		Gln (207) His
Gln (207) His		

* положения аминокислот приведены относительно указанной SEQ ID NO.

[00220] Для потенциального снижения связывания C1q с собачьими IgG-B Fc и IgG-C Fc и/или потенциального снижения комплемент-опосредованных иммунных ответов можно получить вариантные полипептиды собачьих IgG-B Fc и IgG-C Fc, имеющие аминокислотная замена Lys любой аминокислотой, кроме Lys, в положении аминокислоты, соответствующем положению 93 SEQ ID NO: 163 или SEQ ID NO: 165, соответственно. Эти аминокислотные замены

были идентифицированы после анализа белковой последовательности и трехмерного моделирования структуры Fc собачьего IgG-B и IgG-C Fc по сравнению с собачьим IgG A Fc и IgG-D Fc, которые, как известно, не проявляют активности комплемента. Например, можно получить вариант Fc собачьего IgG-B K(93)R (SEQ ID NO: 170) и вариант собачьего IgG-C Fc K(93)R (SEQ ID NO: 182). Снижение связывания между человеческим C1q и слитым белком, содержащим вариант Fc собачьего IgG-B K(93)R, наблюдалось по сравнению со слитым белком, содержащим собачий IgG-B Fc дикого типа.

[00221] Для потенциального снижения связывания CD16 с IgG-B Fc и IgG-C Fc и/или потенциального снижения ADCC можно получить варианты Fc-полипептидов собачьего IgG-B и IgG-C Fc, содержащих одну или более аминокислот. кислотные замены, перечисленные в Таблице 10. Аминокислотные замены были идентифицированы после анализа последовательности белка и трехмерного моделирования структуры собачьих IgG-B и IgG-C по сравнению с IgG-A и IgG-D, которые, как известно, не проявляют активность ADCC.

[00222] Таблица 10.

положение исходного остатка *		Замена (Замены)
Fc собачьего IgG-B (SEQ ID NO: 163)	Fc собачьего IgG-C (SEQ ID NO: 165)	
Met (5)	Leu (5)	Любая аминокислота за исключением исходного остатка, такая как Pro
Asp (38)	Asp (38)	Любая аминокислота за исключением исходного остатка, такая как Gly
Pro (39)	Pro (39)	Любая аминокислота за исключением исходного остатка, такая как Arg
Lys (97)	Lys (97)	Любая аминокислота за исключением исходного остатка, такая как Ile
Ala (98)	Ala (98)	Любая аминокислота за исключением исходного остатка, такая как Gly

* положения аминокислот приведены относительно указанной SEQ ID NO.

[00223] Поскольку собачий IgG-С Fc дикого типа не связывается с белком А и связывается с C1q, двойной вариантный собачий IgG-С Fc, который связывает белок А и имеет пониженное связывание с C1q, может быть получен путем объединения одного или нескольких аминокислотных замен, перечисленные в таблице 9, с заменой K(93)R или заменой K(93)X, где X представляет любую аминокислоту, кроме Lys. Двойной вариантный Fc собачьего IgG-В или двойной вариантный Fc собачьего IgG-С с пониженным связыванием с C1q и пониженным связыванием с CD16 можно получить путем комбинирования одной или нескольких аминокислотных замен, перечисленных в таблице 10, с заменой K(93)R или заменой K(93)X, где X представляет любую аминокислоту, кроме Lys. Тройной вариантный Fc собачьего IgG-С, который связывает белок А и имеет пониженное связывание с C1q и CD16, может быть получен путем объединения одной или нескольких аминокислотных замен, перечисленных в таблице 9, и одной или нескольких аминокислотных замен, перечисленных в таблице 10 с заменой K(93)R или заменой K(93)X, где X представляет любую аминокислоту, кроме Lys.

[00224] Связывание любого варианта собачьего IgG Fc с белком А, CD16 и/или C1q можно определить и сравнить со связыванием другого IgG Fc с белком А, CD16 и/или C1q (например, соответствующий Fc собачьего IgG дикого типа, другого Fc собачьего IgG дикого типа или вариантного, или Fc IgG дикого типа или вариантного другого домашнего животного и т.д.).

[00225] Анализ связывания можно проводить с использованием биосенсора Octet. Вкратце, молекула-мишень (например, белок А, C1q, CD16 и т.д.) может быть биотинилирована, а свободный непрореагировавший биотин удален (например, с помощью диализа). Биотинилированная молекула-мишень захватывается кончиками стрептавидинового датчика. Ассоциацию молекулы-мишени с различными концентрациями (например, 10 мкг/мл) Fc-полипептида IgG отслеживают в течение заданного времени или до тех пор, пока не будет достигнуто равновесное состояние. Диссоциацию контролируют в течение заданного времени или до тех пор, пока не будет достигнуто устойчивое состояние. Фоновая кривая для буфера может быть вычтена, чтобы скорректировать любой дрейф. Данные соответствуют модели связывания 1:1 с использованием программного обеспечения для анализа данных ForteBio™ для определения k_{on} ,

koff и Kd.

[00226] Иллюстративные варианты полипептидов собачьего IgG для повышенного связывания белка А (например для простоты очистки), сниженного связывания C1q (например для ослабления комплемент-опосредованных иммунных ответов), сниженного связывания CD16 (например сниженной антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности) и/или повышенной стабильности включают SEQ ID NO: 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187., 188, 189, 190, 191, 192, 193 и 194. Такие варианты полипептидов собачьего IgG могут быть включены в последовательности вариабельной области тяжелой цепи клона В или I, канинизированные последовательности вариабельной области тяжелой цепи клона В или I или последовательности CDR, описанные в приведенных выше примерах.

Пример 14

Варианты кошачьих Fc-полипептидов IgG для снижения связывания комплемента и/или повышенного образования шарнирных дисульфидов и/или повышенного рекомбинантного выхода

[00227] Каждый из трех подтипов кошачьего IgG, IgG1a Fc (SEQ ID NO: 203 или SEQ ID NO: 204), IgG1b Fc (SEQ ID NO: 205 или SEQ ID NO: 206) и IgG2 Fc (SEQ ID NO: NO: 207) обладает аффинностью связывания с белком А. Однако только кошачий IgG2 Fc имеет слабую или неизмеримую аффинность связывания с C1q, в то время как кошачий IgG1a Fc, IgG1b Fc связываются с C1q. Для потенциального снижения связывания C1q и/или потенциального снижения комплемент-опосредованных иммунных ответов были разработаны варианты кошачьих полипептидов IgG1a Fc и IgG1b Fc.

[00228] В Таблице 11 ниже приведены характеристики связывания белка А и C1q подтипов кошачьего IgG Fc. Примечательно, что ни один из подтипов IgG Fc дикого типа не лишен связывания C1q и связывает белок А.

[00229] Таблица 11.

Кошачий IgG Fc дикого типа	Связывание Белка А	Связывание C1q
IgG1a Fc	+	+
IgG1b Fc	+	+
IgG2 Fc	+	-

(-) обозначает низкую или не поддающуюся измерению активность связывания.

[00230] Чтобы потенциально уменьшить связывание C1q с кошачьим IgG1a Fc и IgG1b Fc и/или потенциально уменьшить комплемент-опосредованные иммунные ответы, можно получить вариантные кошачьи полипептиды IgG1a Fc и IgG1b Fc, имеющие аминокислотную замену Pro на любую аминокислоту за исключением Pro в аминокислотном положении, соответствующем положению 198 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 или SEQ ID NO: 206. Эти аминокислотные замены были идентифицированы после анализа последовательности белка и трехмерного моделирования структуры кошачьего IgG1a Fc и IgG1b Fc по сравнению с кошачьим IgG2 Fc, который, как известно, не проявляет активности комплемента. Например, могут быть получены варианты Fc-полипептидов кошачьего IgG1 P(198)A (SEQ ID NO: 209, 210, 212 и 213).

[00231] Связывание любого варианта Fc кошачьего IgG с C1q можно определить и сравнить со связыванием другого Fc IgG с C1q (например, соответствующего Fc кошачьего IgG дикого типа, другого Fc кошачьего IgG дикого типа или варианта, или Fc IgG дикого типа или вариант другого домашнего животного и т.д.). Можно использовать анализ связывания, описанный в примере 13.

[00232] Анализ трехмерного моделирования белков нескольких ортологических шарнирных структур использовали для модификации шарниров кошачьих IgG для усиления образования дисульфидов. Для усиления образования дисульфидов в шарнире кошачьего IgG последовательность шарнира может быть модифицирована путем замены лизина пролином в положении, соответствующем положению 16 кошачьего IgG1a (SEQ ID NO: 203 или SEQ ID NO: 204) (например K16P), кошачьего IgG1b (SEQ ID NO: 205 или SEQ ID NO: 206) или кошачьего IgG2 (SEQ ID NO: 207) (например K(16)P). Примеры аминокислотных последовательностей вариантов полипептидов кошачьего IgG, имеющих модифицированный шарнир, включают SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 211 и SEQ ID NO: 215.

[00233] Для увеличения образования дисульфидов в шарнире кошачьего IgG2 последовательность шарнира может быть модифицирована путем замены аминокислоты цистеином. Например, вариант кошачьего IgG2 Fc (SEQ ID NO: 214), имеющий модифицированный шарнир, был получен путем замены Gly на Cys в аминокислотном положении, соответствующем положению 14 SEQ ID NO: 207.

[00234] Трехмерное моделирование белков использовали для конструирования вариантов Fc-полипептидов кошачьих IgG, содержащих

последовательности из шарнирной области из другого изотипа IgG, для повышенного рекомбинантного выхода и улучшенного образования шарнирных дисульфидов. Могут быть получены варианты Fc-полипептидов кошачьего IgG2, которые содержат последовательности из шарнирной области кошачьего IgG1a или IgG1b (например, SEQ ID NO: 216). Уровни рекомбинантного выхода вариантных Fc-полипептидов IgG и/или уровни образования шарнирных дисульфидов можно определить и сравнить с уровнями другого Fc IgG с помощью анализа SDS-PAGE в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях (например, соответствующий Fc IgG дикого типа того же или другого изотипа, или дикого типа или варианта Fc IgG другого домашнего животного и т. д.).

[00235] Иллюстративные варианты полипептидов кошачьего IgG для снижения связывания C1q (например, для ослабления комплемент-опосредованных иммунных ответов) и/или усиленного образования шарнирных дисульфидов и/или повышенного рекомбинантного выхода включают SEQ ID NO: 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215 и 216. Такие варианты полипептидов кошачьего IgG могут быть включены в последовательности вариабельной области тяжелой цепи клона В или I, фелинизированные последовательности вариабельной области тяжелой цепи клона В или I или последовательности CDR, описанные в приведенных выше примерах.

Пример 15

Варианты собачьих, кошачьих и лошадиных Fc-полипептидов IgG для биспецифических антител

[00236] Чтобы сделать возможным получение биспецифического собачьего, кошачьего или лошадиного антитела с использованием подхода гетеродимеризации «выступ-во-впадине», исследовали спаривание вариантов Fc-полипептидов собачьего IgG, вариантов Fc-полипептидов кошачьего IgG и вариантов Fc-полипептидов лошадиного IgG. Биспецифические антитела сочетают в себе специфичность двух антител против двух разных мишеней. Во-первых, спаривание тяжелых цепей было разработано путем введения мутаций, взаимодействующих с CH3, так что одна цепь содержит большую аминокислоту (выступ), а другая цепь содержит аминокислоты меньшего размера в одном и том же общем месте (впадина). Кроме того, чтобы облегчить специфическое спаривание тяжелой цепи с ее предполагаемой легкой цепью, аминокислоты интерфейса между CH1 и легкой цепью могут быть мутированы, чтобы стать комплементарными по форме и взаимодействию заряд-заряд.

[00237] Аминокислотная замена триптофана на тирозин в положении, соответствующем положению 138 собачьего IgG-A (SEQ ID NO: 162), в положении, соответствующем положению 137 собачьего IgG-B Fc (SEQ ID NO: 163), в положении, соответствующем положению 137 Fc собачьего IgG-C (SEQ ID NO: 165), или в положении, соответствующем положению 138 собачьего IgG-D Fc (SEQ ID NO: 167) (T138W или T137W), может быть введена в виде выступа. Примерами аминокислотных последовательностей первого варианта собачьего Fc IgG-A, IgG-B Fc, IgG-C Fc и IgG-D Fc являются SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 197 и SEQ ID NO: 198 соответственно.

[00238] Аминокислотная замена треонина на серин в положении, соответствующем положению 138, и лейцина на аланин в положении, соответствующем положению 140 собачьего IgG-A (SEQ ID NO: 162) или IgG-D (SEQ ID NO: 167) (T138S, L140A), или треонина на серин в положении, соответствующем положению 137, и лейцина на аланин в положении, соответствующем положению 139 Fc собачьего IgG-B (SEQ ID NO: 163), или IgG-C (SEQ ID NO: 165) (T137S, L139A) можно вводить в виде впадины. Примерами аминокислотных последовательностей второго варианта собачьего Fc IgG-A, IgG-B Fc, IgG-C Fc и IgG-D Fc являются SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 201 и SEQ ID NO: 202.

[00239] Можно ввести аминокислотную замену аланина на лейцин в положении, соответствующем положению 24, и серина на аспарагин в положении, соответствующем положению 30 собачьего IgG-A CH1 (SEQ ID NO: 227), собачьего IgG-B CH1 (SEQ ID NO: 228), собачьего IgG-C CH1 (SEQ ID NO: 229) или собачьего IgG-D CH1 (SEQ ID NO: 230) (A24L, S30D). Примерами аминокислотных последовательностей варианта собачьего IgG-A CH1, IgG-B CH1, IgG-C CH1 и IgG-D CH1 являются SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 233 и SEQ ID NO: 234.

[00240] Можно ввести аминокислотную замену фенилаланина на аланин в положении, соответствующем положению 11, и серина на аргинин в положении, соответствующем положению 22 константной области собачьей к (SEQ ID NO: 235) (F11A, S22R). Примером аминокислотной последовательности варианта константной области собачьей к является SEQ ID NO: 236.

[00241] Аминокислотную замену треонина на триптофан в положении, соответствующем положению 154 кошачьего IgG1a Fc (SEQ ID NO: 203 или SEQ ID NO: 204), кошачьего IgG1b Fc (SEQ ID NO: 205 или SEQ ID NO: 206) или кошачьего IgG2 (SEQ ID NO: 207) (T154W)

можно вводить в виде выступа. Примерами аминокислотных последовательностей первого варианта кошачьего IgG2 Fc, IgG1a Fc и IgG1b Fc являются SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220 и SEQ ID NO: 221.

[00242] Аминокислотную замену треонина на серин в положении, соответствующем положению 154, и лейцина на аланин в положении, соответствующем положению 156 кошачьего IgG1a (SEQ ID NO: 203 или SEQ ID NO: 204), кошачьего IgG-b Fc (SEQ ID NO: 205 или SEQ ID NO: 206) или Fc IgG2 кошки (SEQ ID NO: 207) (T154S, L156A) можно вводить в виде впадины. Примерами аминокислотных последовательностей второго варианта кошачьего IgG2 Fc, IgG1a Fc и IgG1b Fc являются SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 225 и SEQ ID NO: 226.

[00243] Можно ввести аминокислотную замену аланина на лейцин в положении, соответствующем положению 24, и серина на аспарагин в положении, соответствующем положению 30 кошачьего IgG1 CH1 (SEQ ID NO: 237), или аминокислотную замену аланина на лейцин в положении, соответствующем положению 24, и серин на аспарагин в положении, соответствующем положению 29 кошачьего IgG2 CH1 (SEQ ID NO: 238). Примерами аминокислотных последовательностей варианта кошачьего IgG1 CH1 и IgG2 CH1 являются SEQ ID NO: 239 и SEQ ID NO: 240.

[00244] Можно ввести аминокислотную замену фенилаланина на аланин в положении, соответствующем положению 11, и серина на аргинин в положении, соответствующем положению 22 константной области кошачьей к (SEQ ID NO: 241) (F11A, S22R). Примером аминокислотной последовательности варианта константной области кошачьей к является SEQ ID NO: 242.

[00245] Аминокислотную замену треонина на триптофан в положении, соответствующем положению 130 Fc лошадиного IgG1 (SEQ ID NO: 247), Fc лошадиного IgG2 (SEQ ID NO: 248), Fc лошадиного IgG3 (SEQ ID NO: 249), Fc лошадиного IgG4 (SEQ ID NO: 250), Fc лошадиного IgG5 (SEQ ID NO: 251), Fc лошадиного IgG6 (SEQ ID NO: 252) или Fc лошадиного IgG7 (SEQ ID NO: 253) (T130W) можно представить в виде впадины. Примерами аминокислотных последовательностей первого варианта лошадиного IgG1 Fc, IgG2 Fc, IgG3 Fc, IgG4 Fc, IgG5 Fc, IgG6 Fc и IgG7 Fc являются SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259 и SEQ ID NO: 260 соответственно.

[00246] Аминокислотную замену треонина на серин в положении,

соответствующем положению 130, и лейцина на аланин в положении, соответствующем положению 132 Fc лошадиного IgG1 (SEQ ID NO: 247), Fc лошадиного IgG2 (SEQ ID NO: 248), Fc лошадиного IgG3 (SEQ ID NO: 249), Fc лошадиного IgG4 (SEQ ID NO: 250), Fc лошадиного IgG5 (SEQ ID NO: 251), Fc лошадиного IgG6 (SEQ ID NO: 252) или Fc лошадиного IgG7 (SEQ ID NO: 253) (T130W) можно вводить в виде впадины. Примерами аминокислотных последовательностей второго варианта IgG1 Fc, IgG2 Fc, IgG3 Fc, IgG4 Fc, IgG5 Fc, IgG6 Fc и IgG7 Fc являются SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 263, SEQ ID NO: 264, SEQ ID NO: 265, SEQ ID NO: 266 и SEQ ID NO: 267 соответственно.

[00247] Описанный выше подход можно использовать для получения биспецифических антител против IL4R и других мишеней, таких как IL17, IL31, TNF α , CD20, CD19, CD25, IL4, IL13, IL23, IgE, CD11 α , IL6R, α 4-интергрин, IL12, IL1 β или BlyS. Например, биспецифическое антитело против собачьего IL4R и собачьего IL31 может быть получено с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 243 (канинизированный клон I, переменный HC v2 и вариант IgG-B Fc C1q-, CD16- с биспецифическим выступом), SEQ ID NO: 244 (канинизированный клон I, переменный LC v2 и переменная константная область собачьего к), SEQ ID NO: 245 (канинизированный клон M14 против собачьего IL31, переменный HC и вариант Fc собачьего IgG-B C1q-, CD16- с биспецифической впадиной), и SEQ ID NO: 246 (канинизированный клон M14 против собачьего IL31, переменная область LC и константная область собачьего к).

Пример 16

Идентификация дополнительных мышинных моноклональных антител, которые связываются с собачьим IL4R

[00248] Моноклональные мышинные антитела идентифицировали с использованием стандартной иммунизации с использованием внеклеточных доменов собачьего IL4R, продуцируемых клетками 293, в качестве иммуногена. Во время иммунизации использовали различные вспомогательные средства (Antibody Solutions, Sunnyvale, CA), и моноклональные антитела получали с помощью стандартной гибридомной технологии. Иммуноферментный анализ (ELISA) был разработан для скрининга клонов, которые продуцируют антитела, связывающие собачий IL4R. Сначала был биотинилирован собачий IL4R, а затем его вносили в лунки, покрытые стрептавидином. Затем в лунки добавляли иммунизированную сыворотку с последующей промывкой и детектированием с помощью HRP-конъюгированных антимышиных антител.

Присутствие собачьих антител, связывающих IL4R, дало положительный сигнал. Было идентифицировано более 100 ELISA-положительных клонов с высокими сигналами связывания.

[00249] Кроме того, проводили нейтрализующий (с блокировкой собачьего IL4) ELISA. Было идентифицировано четыре клон, связывание которых с собачьим IL4R может быть ингибировано собачьим IL4. Связывание собачьего IL4 с собачьим IL4R ингибировалось четырьмя клонами: M3, M5, M8 и M9.

[00250] Четыре мышинных антитела очищали из культур гибридных клеток, и их аффинность к собачьему IL4R измеряли с использованием биосенсора (ForteBio OctetRed). Биотинилированный собачий IL4R был связан с кончиком датчика стрептавидина. Kds всех 4 кандидатов были менее 10 нМ.

Пример 17

Идентификация последовательностей VH и VL M3, M5, M8 и M9

[00251] Осаждали клетки гибридомы, продуцирующие M3, M5, M8 и M9. РНК экстрагировали и использовали олигонуклеотидные праймеры для амплификации переменных доменов мышинового иммуноглобулина (Ig) для получения кДНК с использованием стандартных методик. Определяли переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL) каждого из четырех клонов (SEQ ID NO: 292 (M3 VH), SEQ ID NO: 293 (M3 VL), SEQ ID NO: 308 (M5 VH), SEQ ID NO: 309 (M5 VL), SEQ ID NO: 324 (M8 VH), SEQ ID NO: 325 (M8 VL), SEQ ID NO: 340 (M9 VH), SEQ ID NO: 341 (M9 VL)).

Пример 18

Экспрессия и очистка мышино-собачьих химерных антител из клеток CHO

[00252] Последовательности ДНК, кодирующие химерное антитело, были сконструированы для слияния мышинных VH и мышинных VL с константной тяжелой цепью собачьего IgG-V и константной легкой цепью (каппа) собаки. Нуклеотидные последовательности синтезировали химически и встраивали в вектор экспрессии, пригодный для трансфекции в клетку-хозяина CHO. После трансфекции в клетки CHO белок легкой цепи или белок тяжелой цепи или оба белка секретируются из клетки. Все четыре химерных собачьих IgG-V очищали с помощью одноэтапной колоночной хроматографии с белком А. Их аффинность к собачьему IL4R была подтверждена на уровне <10 нМ с использованием биосенсора (ForteBio OctetRed).

Пример 19

Канинизация и экспрессия из клеток CHO

[00253] Мышиные (M3, M9) VH и VL канинизировали путем поиска и выбора надлежащих последовательностей антител зародышевой линии собак в качестве матрицы для прививки CDR с последующим моделированием белка. Канинизированную переменную область легкой цепи M3 (SEQ ID NO: 344) и канинизированную переменную область легкой цепи M9 (SEQ ID NO: 347) сливали с собачьей CL каппа (получая SEQ ID NO: 350 и 353 соответственно). Канинизированные переменные области тяжелых цепей M3 (SEQ ID NO: 342 и SEQ ID NO: 343) и канинизированные переменные области тяжелых цепей M9 (SEQ ID NO: 344 и SEQ ID NO: 345) сливали с вариантом собачьего IgG-B, что приводило к SEQ ID NOs 348, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 351 и SEQ ID NO: 352 соответственно). Тяжелые и легкие цепи легко экспрессировались и очищались за один этап с помощью колонки с белком А.

[00254] Канинизированные антитела хорошо экспрессировались и сохраняли аффинность связывания с собачьим IL4R на уровне ≤ 1 нМ.

Пример 20

Разработка анализа передачи сигналов на основе собачьих клеток IL4R

[00255] Клетки DH82 собак, клеточную линию, подобную макрофагам собак, полученную из злокачественного гистиоцитоза, приобретали в ATCC (CRL10389), высевали по 10^5 клеток/лунку в 96-луночные планшеты и инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение ночи (в 15% FBS D-MEM в соответствии с рекомендациями ATCC). Истощение сыворотки и предварительную инкубацию клеток с антителами проводили путем замены среды в каждой лунке серийно разбавленными препаратами анти-IL4R или супернатантов гибридомы в D-MEM без FBS в течение 1 часа при 5% CO₂, 37°C. Затем в каждую лунку на 15 мин добавляли собачий цитокин IL4 (RnD AF754) в концентрации 1 нг/мл (конечная концентрация) при 5% CO₂, 37°C. В каждую лунку добавляли двадцать микролитров стоп-раствора (M-per Thermo Fisher #78501). Индуцируемое IL4 фосфорилирование STAT6 в каждой лунке анализировали с помощью вестерн-блоттинга анти-фосфо-STAT6 (RnD MAV3717).

[00256] Мышиные антитела M3, M8 и M9 ингибировали фосфорилирование STAT6, что оценивали с помощью вестерн-блоттинга анти-фосфо STAT6.

Пример 21

Идентификация эпитопов связывания собачьего IL4R M3, M8 и M9

[00257] Поскольку M3, M8 и M9 не распознавали человеческий

IL4R на основании Вестерн-блоттинга, но сильно реагировали на собачий IL4R, были созданы и экспрессированы комбинации химерных собачьих и слитых молекул IL4R для идентификации минимального собачьего сегмента (сегментов), с которым связывается каждое антитело.

[00258] На фиг. 9А проиллюстрированы гибридные полипептиды ECD собачьего/человеческого IL4R, используемые для анализа картирования эпитопов собачьего IL4R (те же самые гибридные конструкции, которые использовались при картировании эпитопов в Примере 11 выше). На фин. 9В суммирован анализ вестерн-блоттинг, в котором ECD IL4R собаки, ECD IL4R человека и различные гибридные полипептиды ECD IL4R собаки/человека исследовали с помощью антител M3, M8 и M9. NR в таблице означает, что антитело не реагировало на ECD гибридного IL4R в соответствующем вестерн-блоттинге, что указывает на то, что последовательности собачьего IL4R, замененные последовательностями человеческого IL4R, важны для связывания антитела (эпитопы).

[00259] Было определено, что M3 связывается с эпитопом, имеющим последовательность DFMGSENHTCVPEN (SEQ ID NO: 354). Было определено, что M8 связывается с первым эпитопом, имеющим последовательность GSVKVLHEPSCFSDYISTSVQCWKMDHPTNCSA (SEQ ID NO: 355), и со вторым эпитопом, имеющим последовательность REDSVCVCSMPI (SEQ ID NO: 356). Было определено, что M9 связывается с эпитопом, имеющим последовательность REDSVCVCSPIDDAVEADV (SEQ ID NO: 357).

Пример 22

Скрининг вариантов полипептидов собачьего IgG-B с усиленным связыванием собачьего FcRn/B2M

[00260] Собачий FcRn с поли-His-меткой (SEQ ID NO: 379) и гетеродимерным комплексом собачьего B2M (SEQ ID NO: 380) временно экспрессировали в клетках HEK и очищали с использованием Ni-NTA хроматографии.

[00261] Осуществляли быстрый скрининг на экспрессию, биофизические свойства и аффинность (FASEBA) фаговых библиотек собачьих IgG-B Fc. Вкратце, открытую рамку считывания полипептида Fc собачьего IgG-B субклонировали в плазмиду pFASEBA. На основе трехмерного моделирования белка комплекса собачьего IgG-B/собачьего FcRn/собачьего B2M двенадцать аминокислотных позиций собачьего IgG-B были идентифицированы как потенциально участвующие в связывании между IgG-B и FcRn/B2M. Двенадцать идентифицированных

позиций собачьего IgG-B: Thr(21), Leu(22), Leu(23), Ile(24), Ala(25), Thr(27), Gly(80), His(81), Gln (82), Leu (85), Met (201) и Asn (207) SEQ ID NO: 163 или SEQ ID NO: 164.

[00262] Двенадцать библиотек мутаций NNK с одним сайтом Fc собачьего IgG-B были приготовлены таким образом, что каждая библиотека должна была включать вариантные полипептиды IgG-B Fc, каждая из 20 возможных аминокислот которых заменена в каждом из двенадцати сайтов. Каждую фаговую библиотеку сортировали по комплексу собачьего FcRn/B2M при pH 6,0. После трех раундов сортировали всего 53 клон фага Fc были идентифицированы как потенциально имеющие усиленное связывание FcRn/B2M, а мутации были идентифицированы путем секвенирования.

[00263] Отдельные колонии *E. coli*, экспрессирующие каждый из 53 вариантов Fc-полипептидов собачьего IgG-B с меткой SASA, культивировали и индуцировали для экспрессии Fc-полипептидов. Среду для культивирования клеток, содержащую варианты Fc-полипептидов собачьего IgG-B, подвергали воздействию иммобилизованного BSA либо на планшете, либо на чипе Biacore. Планшеты или чипы со связанными вариантами Fc-полипептидов собачьего IgG-B подвергали воздействию растворимого комплекса собачьего FcRn/B2M для скрининга на медленную константу диссоциации (k_{off}) при pH 6. Каждый вариант полипептида IgG-B Fc демонстрировал более медленную k_{off} с комплексом собачьего FcRn/B2M по сравнению с полипептидом IgG-B Fc дикого типа. Были идентифицированы четыре ведущих варианта полипептида собачьего IgG-B: L(23)Y (SEQ ID NO: 382; «Y00»); L(23)F (SEQ ID NO: 381; «F00»); L(23)M; и L(23)S.

[00264] Далее исследовали k_{off} каждого из ведущих вариантов собачьих полипептидов IgG-B. Биотинилированный комплекс собачьего FcRn/B2M иммобилизовали на чипе Biacore и подвергали воздействию каждого варианта полипептида собачьего IgG-B в качестве аналита с использованием Biacore T200 при pH 6,0. k_{off} (1/с) для собачьего полипептида IgG-B Fc дикого типа составлял $1,22 \times 10^{-1}$; k_{off} (1/с) для варианта собачьего полипептида IgG-B Fc L(23)Y («Y00») составлял $1,38 \times 10^{-2}$; k_{off} (1/с) для вариантного полипептида IgG-B Fc L(23)F («F00») составлял $6,31 \times 10^{-2}$ и $8,47 \times 10^{-2}$; k_{off} (1/с) для варианта собачьего полипептида IgGB B L(23)M составлял $1,26 \times 10^{-1}$; и k_{off} (1/с) для варианта собачьего полипептида IgG-B L(23)S составлял $2,41 \times 10^{-1}$.

[00265] Анализ связывания проводили с использованием Biacore

T200. Вкратце, каждый ведущий вариант полипептида собачьего IgG-B Fc с меткой SASA был иммобилизован на сенсорном чипе серии S CM5. Ассоциацию каждого варианта полипептида IgG-B Fc с различными концентрациями комплекса собачьего FcRn/B2M (12,5, 25, 50, 100 и 200 нМ) отслеживали при 25°C до достижения устойчивого состояния. Использовали рабочий буфер из 10 мМ HEPES, 500 мМ NaCl, 3 мМ ЭДТА, 0,005% Tween-20, pH 6,0. В качестве контроля использовали только пустую кривую буфера. Результаты представлены на фиг. 10-14. Стационарное состояние Kd для Fc собачьего IgG-B-полипептида дикого типа составляло $1,25 \times 10^{-6}$ (фиг. 10); стационарное состояние Kd для варианта полипептида Fc собачьего IgG-B L(23)Y («Y00») составляло $1,13 \times 10^{-7}$ (фиг. 11); стационарное состояние Kd для варианта собачьего полипептида IgG-B Fc L(23)F («F00») составляло $3,67 \times 10^{-7}$ (фиг. 12); и устойчивое состояние Kd для варианта собачьего полипептида IgG-B Fc L(23)M составляло $4,06 \times 10^{-7}$ (фиг. 13); и устойчивое состояние Kd для варианта полипептида Fc собачьего IgG-B YTE составляло $8,62 \times 10^{-8}$ (фиг. 14).

Пример 23

Мутация Phe в собачьем IgG усиливает взаимодействие собачьего FcRn

[00266] Аффинность вариантных собачьих Fc-полипептидов к FcRn оценивали в контексте химерного антитела. Варибельные легкие цепи антитела, слитые с легкой каппа-цепью собаки, и варибельные области тяжелой цепи, слитые с вариантными полипептидами Fc собачьего IgG-A, содержащие SEQ ID NO: 383 (F00; белок A+; C1q-; CD16-) или SEQ ID NO: 384 (белок A+; C1q+; CD16+) и вариантным полипептидам собачьего IgG-D Fc, содержащим SEQ ID NO: 385 (F00; белок A+; C1q-; CD16-) или SEQ ID NO: 386 (белок A+; C1q+; CD16+).

[00267] Анализ связывания проводили с использованием биосенсора OctetRed следующим образом. Вкратце, биотинилированный TNF α был захвачен кончиками стрептавидинового датчика. Ассоциация антител при 20 мкг/мл была связана с TNF α . Затем комплекс использовали для связывания с собачьим FcRn (50 мкг/мл) при pH 6,0. Диссоциацию проводили при pH 7,2.

[00268] Мутация Phe усиливала связывание собачьего FcRn при низком pH (pH 6,0, 20 мМ цитрата натрия, 140 мМ NaCl), как показано профилями связывания химерного варианта собачьего IgG-A антитела «F00» (фиг. 15, A) и антитела IgG-D «F00» (фиг. 15, B) по сравнению с химерным вариантом собачьего IgG-A без мутации Phe (фиг. 15, C) и IgG-D без мутации Phe (фиг. 15, D). Химерный вариант собачьего

антитела IgG-A и IgG-D с мутацией Phe (фиг. 15, А и В) демонстрировал усиленную ассоциацию с собачьим FcRn при низком pH (pH 6,0) и быструю диссоциацию при нейтральном pH (PBS pH 7,2). Аналогичный усиленный профиль связывания также наблюдался с химерным вариантом собачьего антитела IgG-B «F00».

Пример 24

Фармакокинетика мутации Phe в собачьем IgG

[00269] Фармакокинетический анализ проводили с использованием крыс Sprague Dawley. Крысам подкожно вводили 2 мг/кг химерного варианта собачьего IgG-A "F00" и химерного варианта собачьего IgG-A без мутации Phe (две крысы в группе). Образцы сыворотки собирали у крыс перед инъекцией и через 0,5, 1, 6, 24, 48, 72, 168, 216 и 336 часов после инъекции. Концентрации собачьих химерных антител в образцах сыворотки определяли с помощью ELISA следующим образом.

[00270] Захватывающее антитело (1 мкг/мл в PBS) наносили на 96-луночный планшет Maxisorp по 100 мкл в каждой лунке. Планшет инкубировали в течение ночи при 4°C и пять раз промывали PBST (PBS, содержащий 0,05% Tween-20). Каждую лунку блокировали 200 мкл 5% BSA в PBST, и планшет инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшет пять раз промывали PBST. Разведения контрольного антитела (от 1000 нг/мл до 0,1 нг/мл) добавляли в планшет в двух повторах и вместе с пустой лункой, не содержащей контрольного антитела, использовали для построения стандартной кривой. Образцы сыворотки готовили путем 10-кратного, 20-кратного и 40-кратного разведения в 5% BSA-PBST и добавляли в планшет. Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа и 5 раз промывали PBST. В каждую лунку добавляли 100 мкл HRP-конъюгированного антитела (Bio-Rad, № по каталогу HCA204P) в концентрации 0,25 мкг/мл в 5% BSA-PBST. Планшет инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре и 5 раз промывали PBST. В каждую лунку добавляли по 100 мкл QuantaBlu (Thermo Scientific, № по каталогу 15169). Флуоресценцию измеряли после 10-15 минут инкубации при 325 нм/420 нм (испускание/возбуждение). Титр анти-TNF α в образцах сыворотки рассчитывали по стандартной кривой.

[00271] AUC_{0-336 ч} для IgG-A составляла 150970, тогда как IgG-A «F00» составляла 848924 нг/мл*ч (фиг. 16). Конечный период полувыведения составил 33 часа и 152 часа соответственно. Таким образом, единственная мутация Phe значительно улучшила фармакокинетический профиль антитела у крыс.

Пример 25

Мутация Phe в собачьих, кошачьих и лошадиных IgG Fc

[00272] Взаимодействие между Fc и FcRn мутации Phe в IgG-A, IgG-B, IgG-C и IgG-D собак и FcRn моделировали с использованием трехмерного анализа структуры белка. Ароматическая боковая цепь Phe, по-видимому, гидрофобно взаимодействует с собачьим FcRn в гидрофобном кольце Pro (п-CH) мотива «WPE». Кроме того, гидрофобная боковая цепь Phe может находиться в непосредственном контакте с боковой цепью Glu рядом с Pro того же мотива «WPE». Это взаимодействие может иметь энергетические потери, если боковая цепь Glu депротонирована, чтобы получить отрицательный заряд, например, при нейтральном pH. Таким образом, может потребоваться некоторый уровень протонирования остатка Glu, чтобы свести к минимуму взаимодействие ароматических соединений с Glu-H. Это может объяснить, почему взаимодействие между вариантами IgG, имеющими мутацию Phe, и FcRn снижается при нейтральном pH. На основании анализа структуры белка взаимодействие, по-видимому, сохраняется среди собачьих IgG-A, IgG-B, IgG-C и IgG-D Fc.

[00273] Кроме того, моделировали взаимодействия между мутацией Phe в кошачьем IgG1a и Fc IgG2 при образовании комплекса с кошачьим FcRn. Те же самые взаимодействия, наблюдаемые с собачьими IgG Fc, оказались законсервированными с кошачьими IgG Fc.

[00274] Также моделировали взаимодействие между мутацией Phe в лошадином IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6 и IgG7 Fc в комплексе с лошадиным FcRn. Те же самые взаимодействия, по-видимому, сохранялись с лошадиными IgG Fc.

Пример 26

Другие иллюстративные варианты Fcs собачьего IgG усиливают взаимодействие собачьих FcRn

[00275] Аффинность дополнительных вариантов полипептидов собачьего Fc к FcRn оценивали в контексте химерного антитела. Вариабельная легкая цепь антитела, слитая с последовательностями собачьей легкой цепи каппа, и последовательности вариабельной области тяжелой цепи, слитые с полипептидом IgG-B Fc дикого типа (содержащим SEQ ID NO: 163), вариантным полипептидом собачьего IgG-B Fc 0Y0 (содержащим SEQ ID NO: 387), вариант полипептида Fc собачьего IgG-B 0YH (содержащий SEQ ID NO: 388), вариант полипептида Fc собачьего IgG-B 0YY (содержащий SEQ ID NO: 389) и вариант полипептида Fc собачьего IgG-B 00Y (содержащий SEQ ID NO: 390).

[00276] Анализ связывания проводили с использованием биосенсора OctetRed следующим образом. Вкратце, биотинилированная мишень была захвачена кончиками датчиков стрептавидина. Ассоциация антитела в концентрации 20 мкг/мл была связана с биотинилированной мишенью. Затем комплекс использовали для связывания с собачьим FcRn (50 мкг/мл) при pH 6,0. Диссоциацию проводили при pH 7,2.

[00277] Каждое из химерных вариантов собачьих антител IgG-B демонстрировало повышенное связывание с собачьим FcRn при pH 6,0 по сравнению с химерным собачьим IgG-B антителом дикого типа, и каждое имело заметную скорость диссоциации при нейтральном pH (фиг. 17).

Пример 27

Варианты собачьих IgG Fc продлевают период полураспада антител *in vivo* у собак

[00278] Время полужизни *in vivo* вариантных собачьих Fc-полипептидов для FcRn оценивали в контексте химерного антитела. Вариабельную область легкой цепи антитела, слитую с собачьей легкой цепью каппа, и вариабельную тяжелую цепь, слитую с полипептидом IgG-B Fc дикого типа (содержащим SEQ ID NO: 163), вариантом полипептида YTE IgG-B Fc собачьего (содержащим SEQ ID NO: 391), вариантом полипептида Fc собачьего IgG-B 0Y0 (содержащим SEQ ID NO: 387), вариантом полипептида Fc собачьего IgG-B F00 (содержащим SEQ ID NO: 381), вариантом полипептида Fc собачьего IgG-B 0YH (содержащим SEQ ID NO: 388), и вариантный Fc-полипептид Y00 собачьего IgG-B (содержащим SEQ ID NO: 382) экспрессировали и очищали до 40 мг/мл в PBS, pH 7,2.

[00279] Фармакокинетику у собак проводили в компании Absorbion Systems California, LLC. Самцы биглей (~8-14 кг) были получены от Marshall Bioresources, North Rose, New York. Всего для исследования использовали 12 собак, по 2 собаки в группе. Шесть антител вводили собакам подкожно в дозе 4 мг/кг. Образцы сыворотки собирали перед инъекцией и через 6, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 216, 264, 336, 504 и 672 часа после инъекции. Концентрации собачьих химерных антител определяли с помощью ELISA, как описано. Ср между временем 144 часа и 336 часом преобразовывали в $\ln[Cp]$, затем подгоняли к линейному уравнению в виде $\ln[Cp]t = -k \cdot t + \ln[Cp]_{144h}$. Конечный период полураспада затем рассчитывали по наклону k , как указано в таблице 12 ниже. Мутации 0Y0, F00, 0YH и Y00 в собачьем IgG-B Fc значительно улучшили время полужизни антитела *in vivo* у собак.

[00280] Таблица 12: Влияние варианта собачьего IgG Fcs на период полужизни антител у собак

Собака	период полужизни (дней)
WT 1	13
WT 2	13
YTE 1	*NR
YTE 2	15
OY0 1	*NR
OY0 2	28
F00 1	*NR
F00 2	23
OYH 1	22
OYH 2	23
Y00 1	33
Y00 2	39

*NR: результат не был достоверным

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность $LX_{10}FMGSENX_{11}T$ (SEQ ID NO: 85), где X_{10} представляет D или N, а X_{11} представляет H или R, и при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

2. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность $RLSYQLX_{10}FMGSENX_{11}TCVPEN$ (SEQ ID NO: 86), где X_{10} представляет D или N, а X_{11} представляет H или R, причем антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

3. Выделенное антитело по п. 2, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность $LX_{10}FMGSENX_{11}T$ (SEQ ID NO: 85), где X_{10} представляет D или N, а X_{11} представляет H или R.

4. Выделенное антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88 или SEQ ID NO: 91.

5. Выделенное антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89 или SEQ ID NO: 92.

6. Выделенное антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность $SMX_{12}X_{13}DDX_{14}VEADVYQLX_{15}LWAGX_{16}Q$ (SEQ ID NO: 87), где X_{12} представляет P или L, X_{13} представляет I или M, X_{14} представляет A или F, X_{15} представляет D или H, а X_{16} представляет Q или T.

7. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность $SMX_{12}X_{13}DDX_{14}VEADVYQLX_{15}LWAGX_{16}Q$ (SEQ ID NO: 87), где X_{12} представляет P или L, X_{13} представляет I или M, X_{14} представляет A или F, X_{15} представляет D или H, а X_{16} представляет Q или T, и при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего

IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

8. Выделенное антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90 или SEQ ID NO: 93.

9. Выделенное антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R с константой диссоциации (K_d) менее 5×10^{-6} М, менее 1×10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 1×10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 1×10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 1×10^{-9} М, менее 5×10^{-10} М, менее 1×10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 1×10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М или менее 1×10^{-12} М при измерении с помощью биослойной интерферометрии.

10. Антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R при определении с помощью иммуноблот-анализа или биослойной интерферометрии.

11. Выделенное антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело уменьшает связывание собачьего и/или кошачьего полипептида IL4 и/или собачьего и/или кошачьего полипептида IL13 с собачьим IL4R и/или кошачьим IL4R при измерении с помощью биослойной интерферометрии.

12. Выделенное антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело противонкурирует с моноклональным антителом клона В или клона I за связывание с собачьим IL4R или кошачьим IL4R.

13. Выделенное антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело представляет собой моноклональное антитело.

14. Выделенное антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело представляет собой собачье, канинизированное, кошачье, фелинизированное или химерное антитело.

15. Выделенное антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело представляет собой химерное антитело, содержащее одну или несколько мышинных каркасных областей переменной области тяжелой цепи или одну или несколько мышинных каркасных областей переменной области легкой цепи.

16. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R, причем антитело содержит тяжелую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью GYTFTSYVMX₁ (SEQ ID NO: 1), где X₁ представляет

Н или N;

б) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью YINPX₂NDGTFYX₃GX₄X₅X₆G (SEQ ID NO: 2), где X₂ представляет К, А или N, X₃ представляет N или А, X₄ представляет К или А, X₅ представляет F или V, а X₆ представляет К или Q, или YINPX₂NDGT (SEQ ID NO: 268), где X₂ представляет К, А или N; и

с) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью FX₇YGX₈AY (SEQ ID NO: 3), где X₇ представляет N или Y, а X₈ представляет I или F; и

при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

17. Выделенное антитело по любому из предыдущих пунктов, содержащее тяжелую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью GYTFTSYVMX₁ (SEQ ID NO: 1), где X₁ представляет Н или N;

б) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью YINPX₂NDGTFYX₃GX₄X₅X₆G (SEQ ID NO: 2), где X₂ представляет К, А или N, X₃ представляет N или А, X₄ представляет К или А, X₅ представляет F или V, а X₆ представляет К или Q, или YINPX₂NDGT (SEQ ID NO: 268), где X₂ представляет К, А или N; и

с) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью FX₇YGX₈AY (SEQ ID NO: 3), где X₇ представляет N или Y, а X₈ представляет I или F.

18. Выделенное антитело по любому из предыдущих пунктов, содержащее тяжелую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или

100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 29 или SEQ ID NO: 358;

b) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 359 или SEQ ID NO: 272; и

c) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 31.

19. Выделенное антитело по любому из предыдущих пунктов, содержащее тяжелую цепь, содержащую:

a) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 29 или SEQ ID NO: 358;

b) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 359 или SEQ ID NO: 272; и

c) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 31.

20. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R, причем антитело содержит легкую цепь, содержащую:

a) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью RASQEISGYLX₉ (SEQ ID NO: 4), где X₉ представляет S или A;

b) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью AASX₁₀X₁₁DX₁₂ (SEQ ID NO: 5), где X₁₀ представляет T или N, X₁₁ представляет R или L, а X₁₂ представляет S или T; и

c) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью X₁₃QYASYPWT (SEQ ID NO: 6), где X₁₃ представляет V или L; и

при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

21. Выделенное антитело по любому из предыдущих пунктов, содержащее легкую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью RASQEISGYLX₉ (SEQ ID NO: 4), где X₉ представляет S или A;

б) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью AASX₁₀X₁₁DX₁₂ (SEQ ID NO: 5), где X₁₀ представляет T или N, X₁₁ представляет R или L, а X₁₂ представляет S или T; и

с) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью X₁₃QYASYPWT (SEQ ID NO: 6), где X₁₃ представляет V или L.

22. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R, причем антитело содержит:

а) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью GYTFTSYVMX₁ (SEQ ID NO: 1), где X₁ представляет H или N;

б) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью YINPX₂NDGTFYX₃GX₄X₅X₆G (SEQ ID NO: 2), где X₂ представляет K, A или N, X₃ представляет N или A, X₄ представляет K или A, X₅ представляет F или V, а X₆ представляет K или Q, или YINPX₂NDGT (SEQ ID NO: 268), где X₂ представляет K, A или N; и

с) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью FX₇YGX₈AY (SEQ ID NO: 3), где X₇ представляет

N или Y, а X₈ представляет I или F;

d) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью RASQEISGYLX₉ (SEQ ID NO: 4), где X₉ представляет S или A;

e) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью AASX₁₀X₁₁DX₁₂ (SEQ ID NO: 5), где X₁₀ представляет T или N, X₁₁ представляет R или L, а X₁₂ представляет S или T; и

f) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью X₁₃QYASYPWT (SEQ ID NO: 6), где X₁₃ представляет V или L; и

при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

23. Выделенное антитело по любому из предыдущих пунктов, содержащее легкую цепь, содержащую:

a) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 36 или SEQ ID NO: 360;

b) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 361 или SEQ ID NO: 362; и

c) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 38.

24. Выделенное антитело по любому из предыдущих пунктов, содержащее легкую цепь, содержащую:

a) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ

ID NO: 14, SEQ ID NO: 36 или SEQ ID NO: 360;

b) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 361 или SEQ ID NO: 362; и

c) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 38.

25. Антитело по любому из пп. 16-24, дополнительно содержащее один или несколько элементов из (a) последовательности каркасной области 1 (HC-FR1) вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 32; (b) последовательности HC-FR2 SEQ ID NO: 11 или SEQ ID NO: 33; (c) последовательности HC-FR3 SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 273; (d) последовательности HC-FR4 SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 35; (e) последовательности каркасной области 1 (LC-FR1) вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: 39; (f) последовательности LC-FR2 SEQ ID NO: 18 или SEQ ID NO: 40; (g) последовательности LC-FR3 SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 41; или (h) последовательности LC-FR4 SEQ ID NO: 20 или SEQ ID NO: 42.

26. Антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело содержит:

a. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 21 или SEQ ID NO: 43; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 22 или SEQ ID NO: 44; или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii); или

b. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 274 или SEQ ID NO: 363; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 275 или SEQ ID NO: 364;

или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii); или

с. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 67 или SEQ ID NO: 69; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 68 или SEQ ID NO: 70; или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii).

27. Антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 363, SEQ ID NO: 67 или SEQ ID NO: 69.

28. Антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело содержит последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 364, SEQ ID NO: 68 или SEQ ID NO: 70.

29. Антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело содержит:

а) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21 или SEQ ID NO: 43, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22 или SEQ ID NO: 44;

б) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 363, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 364; или

с) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 365 или SEQ ID NO: 366, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 368 или SEQ ID NO: 369.

30. Выделенное антитело, причем антитело содержит:

а) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21 или SEQ ID NO: 43, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22 или SEQ ID NO: 44;

б) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 274 или SEQ ID NO: 363, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 275 или SEQ ID NO: 364; или

с) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 365 или SEQ ID NO: 366, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 368 или SEQ ID NO: 369, и

при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

31. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 354, и при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

32. Выделенное антитело по п. 31, причем антитело связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R с константой диссоциации (K_d) менее 5×10^{-6} М, менее 1×10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 1×10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 1×10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 1×10^{-9} М, менее 5×10^{-10}

М, менее 1×10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 1×10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М или менее 1×10^{-12} М при измерении с помощью биослойной интерферометрии.

33. Антитело по п. 31 или п. 32, причем антитело связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R при определении с помощью иммуноблот-анализа или биослойной интерферометрии.

34. Выделенное антитело по любому из пп. 31-33, причем антитело уменьшает связывание собачьего и/или кошачьего полипептида IL4 и/или собачьего и/или кошачьего полипептида IL13 с собачьим IL4R и/или кошачьим IL4R при измерении с помощью биослойной интерферометрии.

35. Выделенное антитело по любому из пп. 31-34, причем антитело противонкурирует с моноклональным антителом М3 за связывание с собачьим IL4R или кошачьим IL4R.

36. Выделенное антитело по любому из пп. 31-35, причем антитело представляет собой моноклональное антитело.

37. Выделенное антитело по любому из пп. 31-36, причем антитело представляет собой собачье, канинизированное, кошачье, фелинизированное или химерное антитело.

38. Выделенное антитело по любому из пп. 31-37, причем антитело представляет собой химерное антитело, содержащее одну или несколько мышинных каркасных областей переменной области тяжелой цепи или одну или несколько мышинных каркасных областей переменной области легкой цепи.

39. Выделенное антитело по любому из пп. 31-38, содержащее тяжелую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 278;

б) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 279; и

с) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 280.

40. Выделенное антитело по любому из пп. 31-39, содержащее легкую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 285;

б) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 286; и

с) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 287.

41. Выделенное антитело по любому из пп. 31-40, дополнительно содержащее один или несколько элементов из (а) последовательности каркасной области 1 (HC-FR1) вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 281; (б) последовательности HC-FR2 SEQ ID NO: 282; (с) последовательности HC-FR3 SEQ ID NO: 283; (d) последовательности HC-FR4 SEQ ID NO: 284; (е) последовательности каркасной области 1 (LC-FR1) вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 288; (f) последовательности LC-FR2 SEQ ID NO: 289; (g) последовательности LC-FR3 SEQ ID NO: 290; или (h) последовательности LC-FR4 SEQ ID NO: 291.

42. Выделенное антитело по любому из пп. 31-41, причем антитело содержит:

а. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 292; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 293; или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii); или

б. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 342 или SEQ ID NO: 343; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи,

имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 344; или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii).

43. Выделенное антитело по любому из пп. 31-42, причем антитело содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 342 или SEQ ID NO: 343.

44. Выделенное антитело по любому из пп. 31-43, причем антитело содержит последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 293 или SEQ ID NO: 344.

45. Выделенное антитело по любому из пп. 31-44, причем антитело содержит:

а) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 292, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 293; и/или

б) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 342 или SEQ ID NO: 343, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 344.

46. Выделенное антитело, содержащее:

а) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 292, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 293; или

б) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 342 или SEQ ID NO: 343, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 344;

и при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

47. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 355, и/или эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO:

356, и при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

48. Выделенное антитело по п. 47, причем антитело связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R с константой диссоциации (K_d) менее 5×10^{-6} М, менее 1×10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 1×10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 1×10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 1×10^{-9} М, менее 5×10^{-10} М, менее 1×10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 1×10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М или менее 1×10^{-12} М при измерении с помощью биослойной интерферометрии.

49. Антитело по п. 47 или п. 48, причем антитело связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R при определении с помощью иммуноблот-анализа или биослойной интерферометрии.

50. Выделенное антитело по любому из пп. 47-49, причем антитело уменьшает связывание собачьего и/или кошачьего полипептида IL4 и/или собачьего и/или кошачьего полипептида IL13 с собачьим IL4R и/или кошачьим IL4R при измерении с помощью биослойной интерферометрии.

51. Выделенное антитело по любому из пп. 47-50, причем антитело противонкурирует с моноклональным антителом M8 за связывание с собачьим IL4R или кошачьим IL4R.

52. Выделенное антитело по любому из пп. 47-51, причем антитело представляет собой моноклональное антитело.

53. Выделенное антитело по любому из пп. 47-52, причем антитело представляет собой собачье, канинизированное, кошачье, фелинизированное или химерное антитело.

54. Выделенное антитело по любому из пп. 47-53, причем антитело представляет собой химерное антитело, содержащее одну или несколько мышинных каркасных областей переменной области тяжелой цепи или одну или несколько мышинных каркасных областей переменной области легкой цепи.

55. Выделенное антитело по любому из пп. 47-54, содержащее тяжелую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 310;

б) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или

100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 311; и

с) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 312.

56. Выделенное антитело по любому из пп. 47-55, содержащее легкую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 317;

б) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 318; и

с) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 319.

57. Выделенное антитело по любому из пп. 47-56, дополнительно содержащее один или несколько элементов из (а) последовательности каркасной области 1 (HC-FR1) вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 313; (б) последовательности HC-FR2 SEQ ID NO: 314; (с) последовательности HC-FR3 SEQ ID NO: 315; (d) последовательности HC-FR4 SEQ ID NO: 316; (е) последовательности каркасной области 1 (LC-FR1) вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 320; (f) последовательности LC-FR2 SEQ ID NO: 321; (g) последовательности LC-FR3 SEQ ID NO: 322; или (h) последовательности LC-FR4 SEQ ID NO: 323.

58. Выделенное антитело по любому из пп. 47-57, причем антитело содержит:

(а) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 324;

(б) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 325; или

(с) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (а), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (b).

59. Выделенное антитело по любому из пп. 47-58, причем антитело содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 324.

60. Выделенное антитело по любому из пп. 47-59, причем антитело содержит последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 325.

61. Выделенное антитело по любому из пп. 47-60, причем антитело содержит: последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 324, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 325.

62. Выделенное антитело, содержащее: последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 324, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 325, и при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

63. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R, причем антитело связывается с эпитопом, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 357, и при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

64. Выделенное антитело по п. 63, причем антитело связывается с собачьим IL4R с константой диссоциации (K_d) менее 5×10^{-6} М, менее 1×10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 1×10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 1×10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 1×10^{-9} М, менее 5×10^{-10} М, менее 1×10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 1×10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М или менее 1×10^{-12} М при измерении с помощью биослойной интерферометрии.

65. Антитело по п. 63 или п. 64, причем антитело связывается с собачьим IL4R при определении с помощью иммуноблот-анализа или биослойной интерферометрии.

66. Выделенное антитело по любому из пп. 63-65, причем антитело уменьшает связывание собачьего полипептида IL4 и/или собачьего полипептида IL13 с собачьим IL4R при измерении с помощью

биослойной интерферометрии.

67. Выделенное антитело по любому из пп. 63-66, причем антитело противонкурирует с моноклональным антителом M9 за связывание с собачьим IL4R.

68. Выделенное антитело по любому из пп. 63-67, причем антитело представляет собой моноклональное антитело.

69. Выделенное антитело по любому из пп. 63-68, причем антитело представляет собой собачье, канинизированное, кошачье, фелинизированное или химерное антитело.

70. Выделенное антитело по любому из пп. 63-69, причем антитело представляет собой химерное антитело, содержащее одну или несколько мышинных каркасных областей переменной области тяжелой цепи или одну или несколько мышинных каркасных областей переменной области легкой цепи.

71. Выделенное антитело по любому из пп. 63-70, содержащее тяжелую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 326 или SEQ ID NO: 407;

б) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 327; и

с) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 328.

72. Выделенное антитело по любому из пп. 63-71, содержащее легкую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 333;

б) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 334; и

с) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или

100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 335.

73. Выделенное антитело по любому из пп. 63-72, дополнительно содержащее один или несколько элементов из (a) последовательности каркасной области 1 (HC-FR1) вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 329; (b) последовательности HC-FR2 SEQ ID NO: 330; (c) последовательности HC-FR3 SEQ ID NO: 331; (d) последовательности HC-FR4 SEQ ID NO: 332; (e) последовательности каркасной области 1 (LC-FR1) вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 336; (f) последовательности LC-FR2 SEQ ID NO: 337; (g) последовательности LC-FR3 SEQ ID NO: 338; или (h) последовательности LC-FR4 SEQ ID NO: 339.

74. Выделенное антитело по любому из пп. 63-73, причем антитело содержит:

а. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 340; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 341; или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii); или

б. (i) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 345 или SEQ ID NO: 346; (ii) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 347 или SEQ ID NO: 408; или (iii) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (i), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (ii).

75. Выделенное антитело по любому из пп. 63-74, причем антитело содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 340, SEQ ID NO: 345 или SEQ ID NO: 346.

76. Выделенное антитело по любому из пп. 63-75, причем антитело содержит последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 341, SEQ ID NO: 347 или SEQ ID NO: 408.

77. Выделенное антитело по любому из пп. 63-76, причем антитело содержит:

а) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 340, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 341; и/или

б) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 345 или SEQ ID NO: 346, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 347 или SEQ ID NO: 408.

78. Выделенное антитело, содержащее:

а) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 340, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 341; или

б) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 345 или SEQ ID NO: 346, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 347 или SEQ ID NO: 408, и при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

79. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R, содержащее тяжелую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-H1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 294;

б) последовательность CDR-H2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 295; и

с) последовательность CDR-H3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или

100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 296; и

при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

80. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R, содержащее легкую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 301;

б) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 302; и

с) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 303; и

при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

81. Выделенное антитело по п. 79, содержащее легкую цепь, содержащую:

а) последовательность CDR-L1, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 301;

б) последовательность CDR-L2, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 302; и

с) последовательность CDR-L3, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 303.

82. Выделенное антитело по любому из пп. 79-81, причем антитело связывается с собачьим IL4R с константой диссоциации (K_d)

менее 5×10^{-6} М, менее 1×10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 1×10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 1×10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 1×10^{-9} М, менее 5×10^{-10} М, менее 1×10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 1×10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М или менее 1×10^{-12} М при измерении с помощью биослойной интерферометрии.

83. Антитело по любому из пп. 79-82, причем антитело связывается с собачьим IL4R при определении с помощью иммуноблот-анализа или биослойной интерферометрии.

84. Выделенное антитело по любому из пп. 79-83, причем антитело уменьшает связывание собачьего полипептида IL4 и/или собачьего полипептида IL13 с собачьим IL4R при измерении с помощью биослойной интерферометрии.

85. Выделенное антитело по любому из пп. 79-84, причем антитело противонкурирует с моноклональным антителом M5 за связывание с собачьим IL4R.

86. Выделенное антитело по любому из пп. 79-85, причем антитело представляет собой моноклональное антитело.

87. Выделенное антитело по любому из пп. 79-86, причем антитело представляет собой собачье, канинизированное, кошачье, фелинизированное или химерное антитело.

88. Выделенное антитело по любому из пп. 79-87, причем антитело представляет собой химерное антитело, содержащее одну или несколько мышинных каркасных областей вариабельной области тяжелой цепи или одну или несколько мышинных каркасных областей вариабельной области легкой цепи.

89. Выделенное антитело по любому из пп. 79-88, дополнительно содержащее один или несколько элементов из (а) последовательности каркасной области 1 (HC-FR1) вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 297; (b) последовательности HC-FR2 SEQ ID NO: 298; (c) последовательности HC-FR3 SEQ ID NO: 299; (d) последовательности HC-FR4 SEQ ID NO: 300; (e) последовательности каркасной области 1 (LC-FR1) вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 304; (f) последовательности LC-FR2 SEQ ID NO: 305; (g) последовательности LC-FR3 SEQ ID NO: 306; или (h) последовательности LC-FR4 SEQ ID NO: 307.

90. Выделенное антитело по любому из пп. 79-89, причем антитело содержит:

(а) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности

с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 308;

(b) последовательность вариабельной области легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 309; или

(с) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, как в (a), и последовательность вариабельной области легкой цепи, как в (b).

91. Выделенное антитело по любому из пп. 79-90, причем антитело содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 308.

92. Выделенное антитело по любому из пп. 79-91, причем антитело содержит последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 309.

93. Выделенное антитело по любому из пп. 79-92, причем антитело содержит: последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 308, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 309.

94. Выделенное антитело, содержащее: последовательность вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 308, и последовательность вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 309, и при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

95. Антитело по любому из предыдущих пунктов, при этом вариантный Fc-полипептид IgG представляет собой вариантный Fc-полипептид собачьего IgG-A; вариантный Fc-полипептид собачьего IgG-B; вариантный Fc-полипептид IgG-C; вариантный Fc-полипептид IgG-D; вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG1a; вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG1b; или вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG2.

96. Антитело по любому из предыдущих пунктов, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с Fc-полипептидом IgG дикого типа, при этом вариантный Fc-полипептид IgG имеет повышенную аффинность связывания с белком A по сравнению с Fc-полипептидом IgG дикого типа; пониженную аффинность связывания C1q по сравнению

с Fc-полипептидом IgG дикого типа; и/или пониженную аффинность связывания с CD16 по сравнению с Fc-полипептидом IgG дикого типа.

97. Антитело по любому из предыдущих пунктов, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит по меньшей мере одну модификацию аминокислоты в шарнирной области по сравнению с Fc-полипептидом IgG дикого типа, при этом вариантный Fc-полипептид IgG имеет повышенную рекомбинантную выработку и/или повышенное образование шарнирных дисульфидов по сравнению с Fc-полипептидом IgG дикого типа при определении путем анализа SDS-PAGE в восстанавливающих и/или невосстанавливающих условиях.

98. Антитело по любому из предыдущих пунктов, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

а) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 21, 23, 25, 80, 205 и/или 207 SEQ ID NO: 162;

б) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 5, 38, 39, 94, 97 и/или 98 SEQ ID NO: 163;

с) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 5, 21, 23, 24, 38, 39, 93, 97 и/или 98 SEQ ID NO: 165;

д) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 21, 23, 25, 80 и/или 207 SEQ ID NO: 167;

е) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 16 и/или 198 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 или SEQ ID NO: 206; и/или

ф) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 14 и/или 16 SEQ ID NO: 207.

99. Антитело по любому из предыдущих пунктов, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

а) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 21, 23, 25, 80, 205 и/или 207 SEQ ID NO: 162;

б) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 5, 38, 39, 94, 97 и/или 98 SEQ ID NO: 163;

с) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 5, 21, 23, 24, 38, 39, 93, 97 и/или 98 SEQ ID NO: 164;

д) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 21, 23, 25, 80 и/или 207 SEQ ID NO: 165;

е) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 16 и/или 198 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 или SEQ

ID NO: 206; и/или

f) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 14 и/или 16 SEQ ID NO: 207.

100. Антитело по любому из предыдущих пунктов, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

а) треонин в положении, соответствующем положению 21 SEQ ID NO: 162, лейцин в положении, соответствующем положению 23 SEQ ID NO: 162, аланин в положении, соответствующем положению 25 SEQ ID NO: 162, глицин в положении, соответствующем положению 80 SEQ ID NO: 162, аланин в положении, соответствующем положению 205 SEQ ID NO: 162, и/или гистидин в положении, соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 162;

б) пролин в положении, соответствующем положению 5 SEQ ID NO: 163, глицин в положении, соответствующем положению 38 SEQ ID NO: 163, аргинин в положении, соответствующем положению 39 SEQ ID NO: 163, аргинин в положении, соответствующем положению 93 SEQ ID NO: 163, изолейцин в положении, соответствующем положению 97 SEQ ID NO: 163, и/или глицин в положении, соответствующем положению 98 SEQ ID NO: 163;

с) пролин в положении, соответствующем положению 5 SEQ ID NO: 164, треонин в положении, соответствующем положению 21 SEQ ID NO: 164, лейцин в положении, соответствующем положению 23 SEQ ID NO: 164, изолейцин в положении, соответствующем положению 24 SEQ ID NO: 164, глицин в положении, соответствующем положению 38 SEQ ID NO: 164, аргинин в положении, соответствующем положению 39 SEQ ID NO: 164, аргинин в положении, соответствующем положению 93 SEQ ID NO: 164, изолейцин в положении, соответствующем положению 97 SEQ ID NO: 164, и/или глицин в положении, соответствующем положению 98 SEQ ID NO: 164;

д) треонин в положении, соответствующем положению 21 SEQ ID NO: 165, лейцин в положении, соответствующем положению 23 SEQ ID NO: 165, аланин в положении, соответствующем положению 25 SEQ ID NO: 165, глицин в положении, соответствующем положению 80 SEQ ID NO: 165 и/или гистидин в положении, соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 165;

е) пролин в положении, соответствующем положению 16 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 или SEQ ID NO: 206, и/или аланин в положении, соответствующем положению 198 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 или SEQ ID NO: 206; и/или

f) цистеин в положении, соответствующем положению 14 SEQ ID

NO: 207, и/или пролин в положении, соответствующем положению 16 SEQ ID NO: 207.

101. Антитело по любому из предыдущих пунктов, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

а) треонин в положении 21 SEQ ID NO: 162, лейцин в положении 23 SEQ ID NO: 162, аланин в положении 25 SEQ ID NO: 162, глицин в положении 80 SEQ ID NO: 162, аланин в положении 205 SEQ ID NO: 162 и/или гистидин в положении 207 SEQ ID NO: 162;

б) пролин в положении 5 SEQ ID NO: 163, глицин в положении 38 SEQ ID NO: 163, аргинин в положении 39 SEQ ID NO: 163, аргинин в положении 93 SEQ ID NO: 163, изолейцин в положении 97 SEQ ID NO: 163 и/или глицин в положении 98 SEQ ID NO: 163;

с) пролин в положении 5 SEQ ID NO: 164, треонин в положении 21 SEQ ID NO: 164, лейцин в положении 23 SEQ ID NO: 164, изолейцин в положении 24 SEQ ID NO: 164, глицин в положении 38 SEQ ID NO: 164, аргинин в положении 39 SEQ ID NO: 164, аргинин в положении 93 SEQ ID NO: 164, изолейцин в положении 97 SEQ ID NO: 164 и/или глицин в положении 98 SEQ ID NO: 164;

д) треонин в положении 21 SEQ ID NO: 165, лейцин в положении 23 SEQ ID NO: 165, аланин в положении 25 SEQ ID NO: 165, глицин в положении 80 SEQ ID NO: 165 и/или гистидин в положении 207 SEQ ID NO: 165;

е) пролин в положении 16 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 или SEQ ID NO: 206 и/или аланин в положении 198 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205 или SEQ ID NO: 206; и/или

ф) цистеин в положении 14 SEQ ID NO: 207 и/или пролин в положении 16 SEQ ID NO: 207.

102. Антитело по любому из предыдущих пунктов, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит область CH1, содержащую по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с областью CH1 собачьего или кошачьего IgG дикого типа, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

а) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 24 и/или положению 30 SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230 или SEQ ID NO: 237; или

б) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 24 и/или положению 29 SEQ ID NO: 238.

103. Антитело, содержащее вариантный Fc-полипептид IgG, содержащий область CH1, содержащую по меньшей мере одну

модификацию аминокислоты по сравнению с областью CH1 собачьего или кошачьего IgG дикого типа, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

а) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 24 и/или положению 30 SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230 или SEQ ID NO: 237; или

б) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 24 и/или положению 29 SEQ ID NO: 238; и

при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

104. Антитело по любому из предыдущих пунктов, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит область CH1, содержащую по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с областью CH1 собачьего или кошачьего IgG дикого типа, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

а) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 24 и/или положении 30 SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230 или SEQ ID NO: 237; или

б) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении 24 и/или положении 29 SEQ ID NO: 238.

105. Антитело по любому из предыдущих пунктов, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит область CH1, содержащую по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с областью CH1 собачьего или кошачьего IgG дикого типа, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

а) лейцин в положении, соответствующем положению 24, и/или аспарагин в положении, соответствующем положению 30 SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230 или SEQ ID NO: 237; или

б) лейцин в положении, соответствующем положению 24, и/или аспарагин в положении, соответствующем положению 29 SEQ ID NO: 238.

106. Антитело по любому из предыдущих пунктов, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит область CH1, содержащую по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с областью CH1 собачьего или кошачьего IgG дикого типа, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

а) лейцин в положении 24 и/или аспарагин в положении 30 SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 230 или SEQ ID NO: 237; или

б) лейцин в положении 24 и/или аспарагин в положении 29 SEQ ID NO: 238.

107. Антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело содержит вариантную константную область собачьей или кошачьей легкой цепи, или дикого типа.

108. Антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело содержит вариантную константную область собачьей или кошачьей легкой цепи к, или дикого типа.

109. Антитело по п. 107 или п. 108, в котором вариантная константная область легкой цепи содержит по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с константной областью собачьей или кошачьей легкой цепи к дикого типа, содержащую:

а) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 11 и/или положению 22 SEQ ID NO: 235; или

б) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 11 и/или положению 22 SEQ ID NO: 241.

110. Антитело, содержащее вариантную константную область легкой цепи, содержит по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с константной областью собачьей или кошачьей легкой цепи к дикого типа, содержащую:

а) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 11 и/или положению 22 SEQ ID NO: 235; или

б) по меньшей мере одну аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 11 и/или положению 22 SEQ ID NO: 241; и

при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

111. Антитело по любому из пп. 107-110, в котором вариантная константная область легкой цепи содержит по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с константной областью собачьей или кошачьей легкой цепи к дикого типа, содержащую:

а) аланин в положении, соответствующем положению 11, и/или аргинин в положении, соответствующем положению 22 SEQ ID NO: 235; или

b) аланин в положении, соответствующем положению 11, и/или аргинин в положении, соответствующем положению 22 SEQ ID NO: 241.

112. Антитело по любому из пп. 107-111, в котором вариантная константная область легкой цепи содержит по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с константной областью собачьей или кошачьей легкой цепи к дикого типа, содержащую:

a) аланин в положении 11 и/или аргинин в положении 22 SEQ ID NO: 235; или

b) аланин в положении 11 и/или аргинин в положении 22 SEQ ID NO: 241.

113. Антитело по любому из пп. 107-112, в котором константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 235, 236, 241 и/или 242.

114. Антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело представляет собой биспецифическое антитело.

115. Антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело представляет собой биспецифическое антитело, содержащее:

i) первый вариантный Fc-полипептид собачьего IgG, содержащий по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с первым Fc-полипептидом собачьего IgG дикого типа, и второй вариантный Fc-полипептид собачьего IgG, содержащий по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению со вторым Fc-полипептидом собачьего IgG дикого типа, причем:

a) первый вариантный Fc-полипептид собачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 138 SEQ ID NO: 162, положению 137 SEQ ID NO: 163, положению 137 SEQ ID NO: 165 или положению 138 SEQ ID NO: 167, и/или

b) второй вариантный Fc-полипептид собачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 138 и/или положению 140 SEQ ID NO: 162, положению 137 и/или положению 139 SEQ ID NO: 163, положению 137 и/или положению 139 SEQ ID NO: 165, или положению 138 и/или положению 140 SEQ ID NO: 167; или

ii) первый вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG, содержащий по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с первым Fc-полипептидом кошачьего IgG дикого типа, и второй вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG, содержащий по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению со вторым Fc-полипептидом кошачьего IgG дикого типа, причем:

a) первый вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 154

SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207, и/или

b) второй вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 154, и/или положению 156 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207.

116. Антитело или биспецифическое антитело, содержащее:

i) первый вариантный Fc-полипептид собачьего IgG, содержащий по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с первым Fc-полипептидом собачьего IgG дикого типа, и второй вариантный Fc-полипептид собачьего IgG, содержащий по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению со вторым Fc-полипептидом собачьего IgG дикого типа, причем:

a) первый вариантный Fc-полипептид собачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 138 SEQ ID NO: 162, положению 137 SEQ ID NO: 163, положению 137 SEQ ID NO: 165 или положению 138 SEQ ID NO: 167, и/или

b) второй вариантный Fc-полипептид собачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 138 и/или положению 140 SEQ ID NO: 162, положению 137 и/или положению 139 SEQ ID NO: 163, положению 137 и/или положению 139 SEQ ID NO: 165, или положению 138 и/или положению 140 SEQ ID NO: 167;

ii) первый вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG, содержащий по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с первым Fc-полипептидом кошачьего IgG дикого типа, и второй вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG, содержащий по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению со вторым Fc-полипептидом кошачьего IgG дикого типа, причем:

a) первый вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 154 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207, и/или

b) второй вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 154, и/или положению 156 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207; или

iii) первый вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG, содержащий по меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению с первым Fc-полипептидом лошадиного IgG дикого типа, и второй вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG, содержащий по

меньшей мере одну модификацию аминокислоты по сравнению со вторым Fc-полипептидом лошадиного IgG дикого типа, причем:

а) первый вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 130 SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259 или SEQ ID NO: 260, и/или

б) второй вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 130, и/или положению 132 SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259 или SEQ ID NO: 260; и

при этом антитело содержит вариантный Fc-полипептид собачьего или кошачьего IgG, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной аффинностью по сравнению с Fc-полипептидом дикого типа.

117. Антитело по п. 115 или п. 116, в котором:

а) первый вариантный Fc-полипептид собачьего IgG содержит триптофан в положении, соответствующем положению 138 SEQ ID NO: 162, положению 137 SEQ ID NO: 163, положению 137 SEQ ID NO: 165 или положению 138 SEQ ID NO: 167;

б) второй вариантный Fc-полипептид собачьего IgG содержит серин в положении, соответствующем положению 138, и/или аланин в положении, соответствующем положению 140 SEQ ID NO: 162, серин в положении, соответствующем положению 137, и/или аланин в положении, соответствующем положению 139 SEQ ID NO: 163, серин в положении, соответствующем положению 137, и/или аланин в положении, соответствующем положению 139 SEQ ID NO: 165, или серин в положении, соответствующем положению 138, и/или аланин в положении, соответствующем положению 140 SEQ ID NO: 167;

с) первый вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG содержит триптофан в положении, соответствующем положению 154 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207;

д) второй вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG содержит серин в положении, соответствующем положению 154, и/или аланин в положении, соответствующем положению 156 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207;

е) первый вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG содержит триптофан в положении, соответствующем положению 130 SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO:

258, SEQ ID NO: 259 или SEQ ID NO: 260; и/или

f) второй вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG содержит серин в положении, соответствующем положению 130, и/или аланин в положении, соответствующем положению 132 SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259 или SEQ ID NO: 260.

118. Антитело по любому из пп. 115-117, в котором:

a) первый вариантный Fc-полипептид собачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении 138 SEQ ID NO: 162, положении 137 SEQ ID NO: 163, положении 137 SEQ ID NO: 165 или положении 138 SEQ ID NO: 167;

b) второй вариантный Fc-полипептид собачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении 138 и/или положении 140 SEQ ID NO: 162, аминокислотную замену в положении 137 и/или положении 139 SEQ ID NO: 163, аминокислотная замена в положении 137 и/или положении 139 SEQ ID NO: 165, или аминокислотную замену в положении 138 и/или положении 140 SEQ ID NO: 167;

c) первый вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении 154 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207;

d) второй вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG содержит аминокислотную замену в положении 154 и/или положении 156 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207;

e) первый вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG содержит аминокислотную замену в положении 130 SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259 или SEQ ID NO: 260; и/или

f) второй вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG содержит аминокислотную замену в положении 130 и/или положении 132 SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259 или SEQ ID NO: 260.

119. Антитело по любому из пп. 115-118, в котором:

a) первый вариантный Fc-полипептид собачьего IgG содержит триптофан в положении 138 SEQ ID NO: 162, положении 137 SEQ ID NO: 163, положении 137 SEQ ID NO: 165 или положении 138 SEQ ID NO: 167;

b) второй вариантный Fc-полипептид собачьего IgG содержит серин в положении 138 и/или аланин в положении 140 SEQ ID NO: 162, серин в положении 137 и/или аланин в положении 139 SEQ ID NO: 163,

серин в положении 137 и/или аланин в положении 139 SEQ ID NO: 165 или серин в положении 138 и/или аланин в положении 140 SEQ ID NO: 167;

с) первый вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG содержит триптофан в положении 154 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207;

d) второй вариантный Fc-полипептид кошачьего IgG содержит серин в положении 154 и/или аланин в положении 156 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 207;

е) первый вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG содержит триптофан в положении 130 SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259 или SEQ ID NO: 260; и/или

f) второй вариантный Fc-полипептид лошадиного IgG содержит серин в положении 130 и/или аланин в положении 132 SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 259 или SEQ ID NO: 260.

120. Антитело по любому из пп. 115-119, в котором первый Fc-полипептид IgG дикого типа и второй Fc-полипептид IgG дикого типа происходят из одного и того же подтипа IgG.

121. Антитело по любому из пп. 115-117, в котором первый Fc-полипептид IgG дикого типа и второй Fc-полипептид IgG дикого типа происходят из разных подтипов IgG.

122. Антитело по любому из предыдущих пунктов, при этом вариантный Fc-полипептид связывается с FcRn с аффинностью, большей, чем у Fc-полипептида IgG дикого типа, при измерении с помощью инструмента биослойной интерферометрии, поверхностного плазмонного резонанса или любого межбелкового взаимодействия с pH в диапазоне от приблизительно 5,0 до приблизительно 6,5, например с pH приблизительно 5,0, pH приблизительно 5,2, pH приблизительно 5,5, pH приблизительно 6,0, pH приблизительно 6,2 или pH приблизительно 6,5.

123. Антитело по любому из предыдущих пунктов, при этом вариантный Fc-полипептид IgG связывается с FcRn с константой диссоциации (K_d) менее 5×10^{-6} М, менее 1×10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 1×10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 1×10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 1×10^{-9} М, менее 5×10^{-10} М, менее 1×10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 1×10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М или менее 1×10^{-12} М при измерении с помощью инструмента биослойной интерферометрии, поверхностного плазмонного резонанса или любого межбелкового взаимодействия с pH

в диапазоне от приблизительно 5,0 до приблизительно 6,5, например с рН приблизительно 5,0, рН приблизительно 5,5, рН приблизительно 6,0 или рН приблизительно 6,5.

124. Антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело имеет увеличенное время полужизни в сыворотке по сравнению с антителом с Fc-полипептидом IgG дикого типа.

125. Антитело по любому из предыдущих пунктов, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

a) тирозин или фенилаланин в положении, соответствующем положению 23 SEQ ID NO: 163;

b) тирозин в положении, соответствующем положению 82 SEQ ID NO: 163;

c) тирозин в положении, соответствующем положению 82, и гистидин в положении, соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 163;

d) тирозин в положении, соответствующем положению 82, и тирозин в положении, соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 163; или

e) тирозин в положении, соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 163.

126. Антитело по любому из предыдущих пунктов, при этом вариантный Fc-полипептид IgG содержит:

a) тирозин или фенилаланин в положении 23 SEQ ID NO: 163;

b) тирозин в положении 82 SEQ ID NO: 163;

c) тирозин в положении 82 и гистидин в положении 207 SEQ ID NO: 163;

d) тирозин в положении 82 и тирозин в положении 207 SEQ ID NO: 163, или

e) тирозин в положении 207 SEQ ID NO: 163.

127. Антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело содержит Fc-полипептид IgG, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 237, 238, 239, 240, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393 и/или 394.

128. Антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело содержит:

(i) аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 25 или SEQ ID NO: 47; (ii) аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 26 или SEQ ID NO: 48; или (iii) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, как в (i), и последовательность легкой цепи, как в (ii);

(i) аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 51 или SEQ ID NO: 55; (ii) аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 56; или (iii) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, как в (i), и последовательность легкой цепи, как в (ii);

(i) аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 276, SEQ ID NO: 370, SEQ ID NO: 395, SEQ ID NO: 396, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 398, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 400, SEQ ID NO: 401, SEQ ID NO: 402, SEQ ID NO: 403, SEQ ID NO: 404, SEQ ID NO: 405, SEQ ID NO: 406, SEQ ID NO: 410, SEQ ID NO: 411, SEQ ID NO: 412, SEQ ID NO: 413, SEQ ID NO: 414, SEQ ID NO: 415, SEQ ID NO: 416, SEQ ID NO: 417, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 419, SEQ ID NO: 420 или SEQ ID NO: 421; (ii) аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 371; или (iii) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, как в (i), и последовательность легкой цепи, как в (ii);

(i) аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 372, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 374 или SEQ ID NO: 375; (ii) аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 378; или (iii) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, как в (i), и последовательность легкой цепи, как в (ii);

(i) аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 243; (ii) аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 244; или (iii) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, как в (i), и последовательность легкой цепи, как в (ii);

(i) аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 348 или SEQ ID NO: 349; (ii) аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 350; или (iii) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, как в (i), и последовательность легкой цепи, как в (ii);

легкой цепи, как в (ii); или

(i) аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 351 или SEQ ID NO: 352; (ii) аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 253; или (iii) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, как в (i), и последовательность легкой цепи, как в (ii).

129. Выделенное антитело, которое связывается с собачьим IL4R или кошачьим IL4R, причем антитело содержит аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 408 и/или аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 409.

130. Антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело представляет собой биспецифическое антитело, которое связывается с IL4R и одним или несколькими антигенами, выбранными из IL17, IL31, TNF α , CD20, CD19, CD25, IL4, IL13, IL23, IgE, CD11 α , IL6R, α 4-интегрина, IL12, IL1 β или BlyS.

131. Антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело содержит (i) аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 245; (ii) аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 246; или (iii) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, как в (i), и последовательность легкой цепи, как в (ii).

132. Антитело по любому из предыдущих пунктов, причем антитело представляет собой фрагмент антитела, такой как фрагмент Fv, scFv, Fab, Fab', F(ab')₂ или Fab'-SH.

133. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из предыдущих пунктов.

134. Клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту по п. 133.

135. Клетка-хозяин, которая экспрессирует антитело по любому из пп. 1-134.

136. Способ получения антител, включающий культивирование клеток-хозяев по п. 134 или п. 135 и выделение антител.

137. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из пп. 1-132 и фармацевтически приемлемый носитель.

138. Способ лечения видов домашних животных с индуцированным IL4/IL13 состоянием, причем способ включает введение видам домашних животных терапевтически эффективного количества антител по любому из пп. 1-132 или фармацевтической композиции по п. 137.

139. Способ по п. 138, в котором виды домашних животных относятся к семействам псовых, кошачьих или лошадиных.

140. Способ по п. 138 или п. 139, в котором индуцированное IL4/IL13 состояние представляет собой зуд или аллергическое состояние.

141. Способ по любому из пп. 138-140, в котором индуцированное IL4/IL13 состояние выбирают из атопического дерматита, аллергического дерматита, зуда, астмы, псориаза, склеродермы и экземы.

142. Способ по любому из пп. 138-141, в котором антитело или фармацевтическую композицию вводят парентерально.

143. Способ по любому из пп. 138-142, в котором антитело или фармацевтическую композицию вводят внутримышечно, внутрибрюшинно, интрацереброспинально, подкожно, внутриартериально, интрасиновиально, интратекально или ингаляционно.

144. Способ по любому из пп. 138-143, причем способ предусматривает введение в комбинации с антителом или фармацевтической композицией ингибитора янус-киназы, ингибитора PI3K, ингибитора ERK.

145. Способ по любому из пп. 138-144, причем способ предусматривает введение в комбинации с антителом или фармацевтической композицией одного или нескольких антител, выбранных из антител против IL17, антител против IL31, антител против TNF α , антител против CD20, антител против CD19, антител против CD25, антител против IL4, антител против IL13, антител против IL23, антител против IgE, антител против CD11 α , антител против IL6R, антител против α 4-интегрина, антител против IL12, антител против IL1 β и антител против BlyS.

146. Способ уменьшения сигнальной функции IL4 и/или IL13 в клетке, причем способ включает воздействие на клетку антителами по любому из пп. 1-132 или фармацевтическая композиция по п. 137 в условиях, допускающих связывание антител с внеклеточным IL4 и/или IL13, уменьшая за счет этого связывание IL4 и/или IL13 с IL4R и/или уменьшая с помощью клетки сигнальную функцию IL4 и/или IL13.

147. Способ по п. 146, в котором клетку подвергают воздействию антител или фармацевтической композиции *ex vivo*.

148. Способ по п. 146, в котором клетку подвергают воздействию антител или фармацевтической композиции *in vivo*.

149. Способ по любому из пп. 146-148, в котором клетка представляет собой собачью клетку или кошачью клетку.

150. Способ по любому из пп. 146-149, в котором антитело уменьшает сигнальную функцию IL4 и/или IL13 в клетке, что

определяют по уменьшению фосфорилирования STAT6.

151. Способ по любому из пп. 146-150, в котором клетка представляет собой собачью клетку DH82.

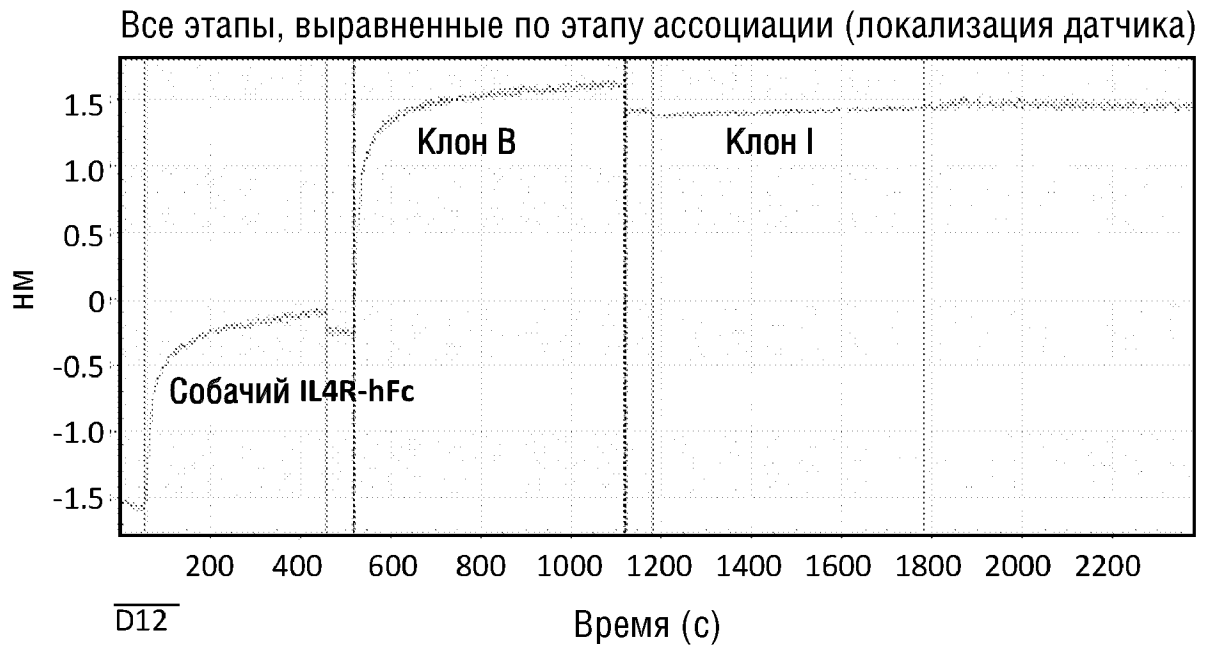
152. Способ обнаружения IL4R в образце видов домашних животных, включающий введение образца в контакт с антителами по любому из пп. 1-132 или с фармацевтической композицией по п. 137 в условиях, допускающих связывание антител с IL4R.

153. Способ по п. 152, в котором образец представляет собой биологический образец, полученный у представителей семейства псовых или кошачьих.

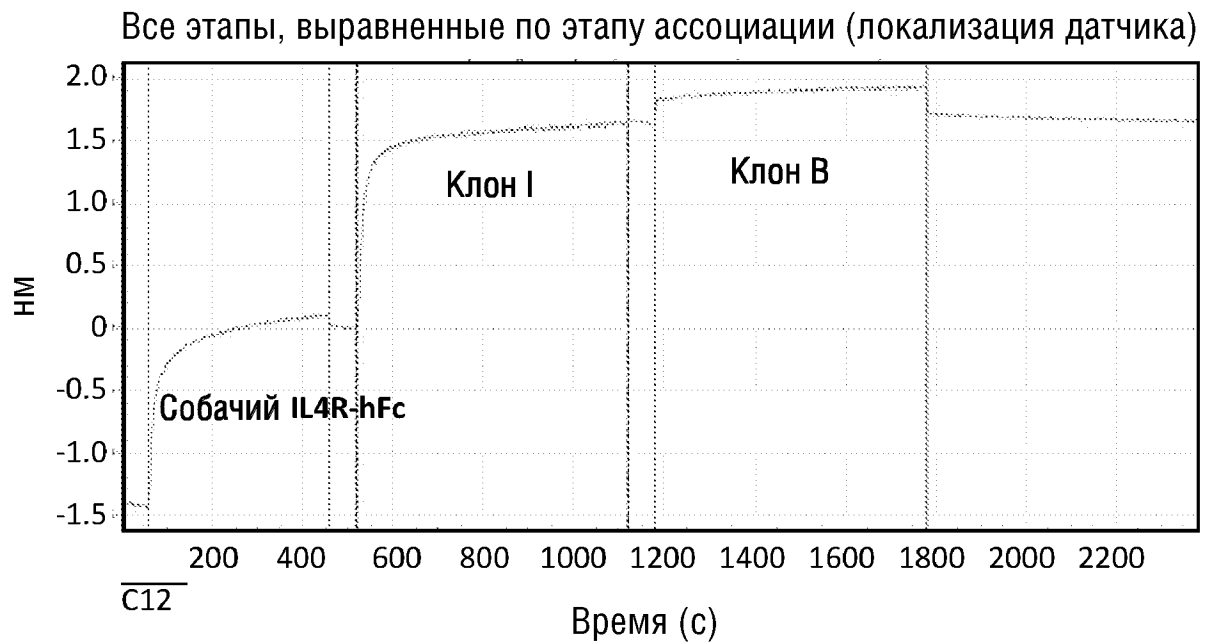
ФИГ.1

КЛОН I-HC	MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLQOQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKP
КЛОН B-HC	MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVKLEESGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKP *****:*:*****
КЛОН I-HC	GQGLEWIGYINPNNDGTFYNGKFKGKATLTS DKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAAFYY
КЛОН B-HC	GQGLEWIGYINPKNDGTFYNGKFKGKATLTS DKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAAFNY *****:*****:*
КЛОН I-HC	GFAYWGQGT LVTVSAAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVT LGCLVKGYFPEPVTVTWNSGS
КЛОН B-HC	GIAYWGQGT LVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVT LGCLVKGYFPEPVTVTWNSGS *:*****:*****
КЛОН I-HC	LSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSPRPSETVTCNVAHPASSTKVDDKKIVPRDCGCK
КЛОН B-HC	LSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSPRPSETVTCNVAHPASSTKVDDKKIVPRDCGCK *****
КЛОН I-HC	PCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKVT CVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQ
КЛОН B-HC	PCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKVT CVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQ *****
КЛОН I-HC	TQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQV
КЛОН B-HC	TQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQV *****
КЛОН I-HC	YTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMN TNGSYFVYS
КЛОН B-HC	YTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMN TNGSYFVYS *****
КЛОН I-HC	KLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHT EKSLSHSPGK
КЛОН B-HC	KLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHT EKSLSHSPGK *****
КЛОН I-HC (SEQ ID NO: 49)	
КЛОН B-HC (SEQ ID NO: 27)	
КЛОН I-LC	METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVLTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLSWLQQKP
КЛОН B-LC	METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVLTQTPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLSWLQQKP *****:*****
КЛОН I-LC	DGTIKRLIYAAS TLDSGVPKRFSGRSGSDFSLTISSESEDFADYYCLQYASYPWTFGG
КЛОН B-LC	DGTIKRLIYAAS TLDSGVPKRFSGRSGSDFSLTISSESEDFADYYCVQYASYPWTFGG *****:*****
КЛОН I-LC	GAKLEIKRADAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFY PKDINVKWKIDG SERQNGVL
КЛОН B-LC	GARLEIKRADAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFY PKDINVKWKIDG SERQNGVL **:*****
КЛОН I-LC	NSWTDQDSKDS TYSMSSTLT LTKDEYERHNSYTC EATHKTSTSPIVKSFNRNEC
КЛОН B-LC	NSWTDQDSKDS TYSMSSTLT LTKDEYERHNSYTC EATHKTSTSPIVKSFNRNEC *****
КЛОН I-LC (SEQ ID NO: 50)	
КЛОН B-LC (SEQ ID NO: 28)	

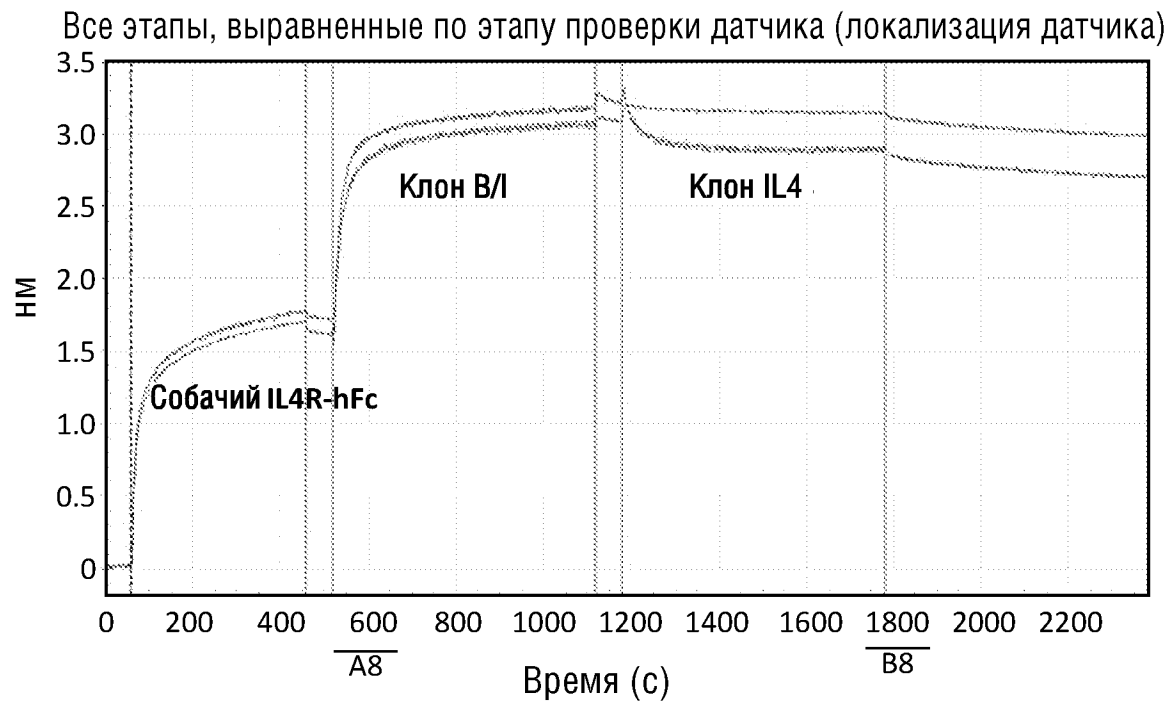
ФИГ.2А



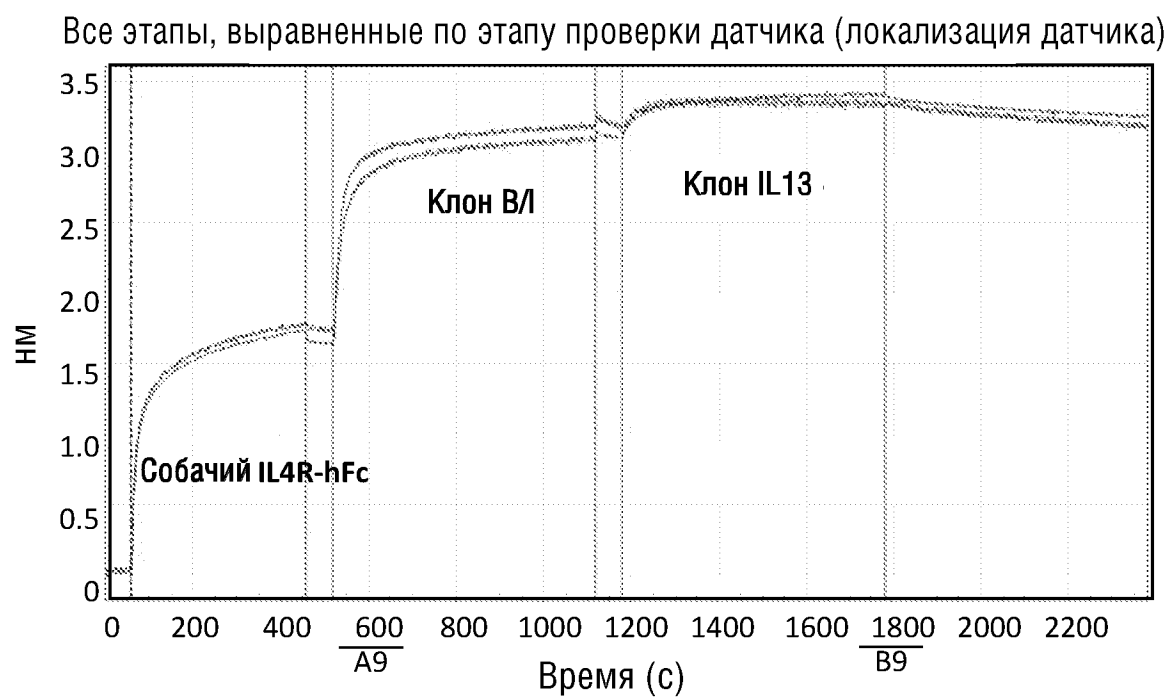
ФИГ.2В



ФИГ.3А

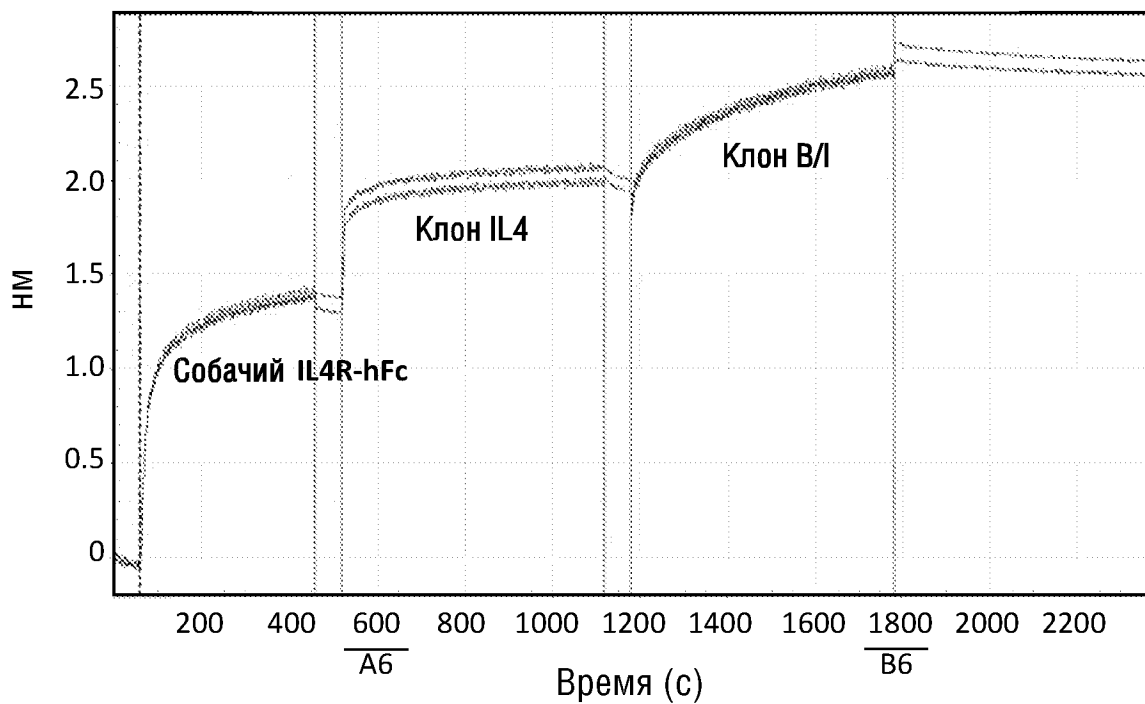


ФИГ.3В



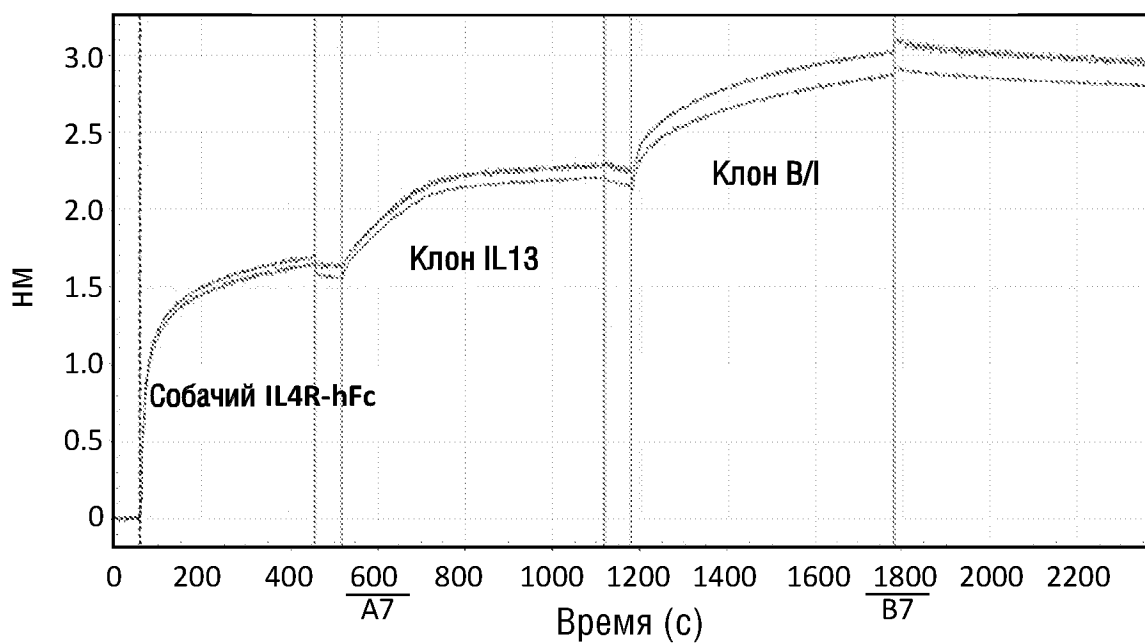
ФИГ.3С

Все этапы, выравненные по этапу проверки датчика (локализация датчика)

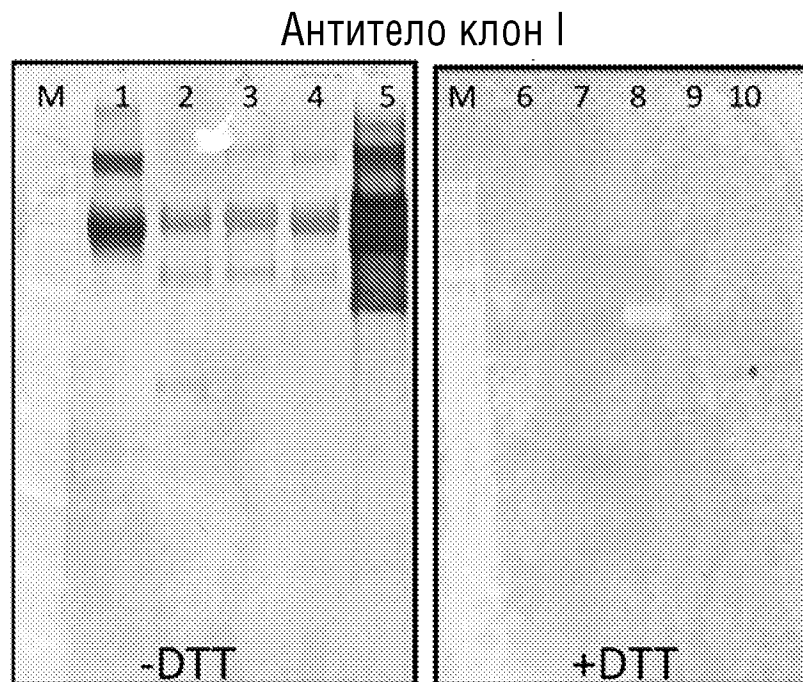


ФИГ.3D

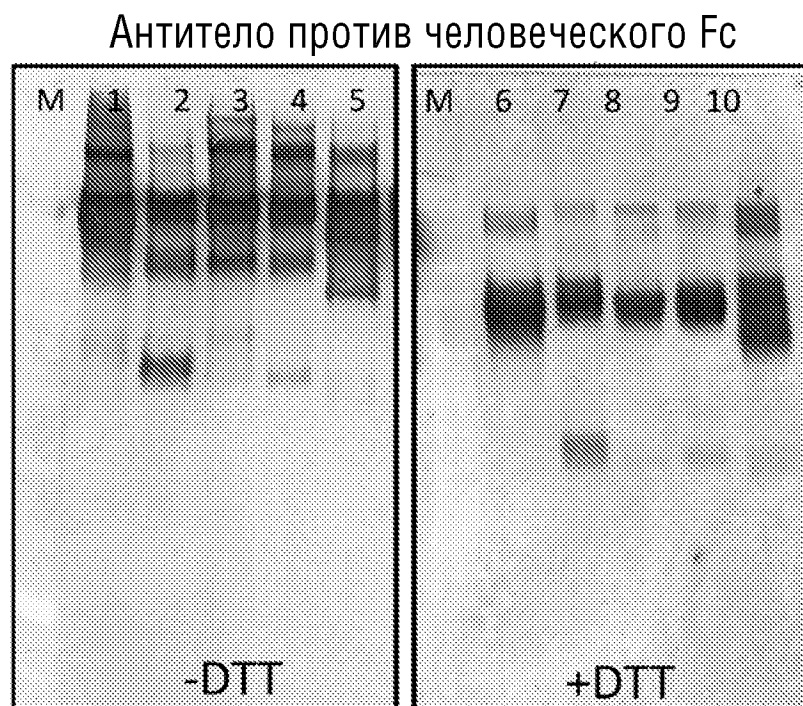
Все этапы, выравненные по этапу проверки датчика (локализация датчика)



ФИГ.4А



ФИГ.4В

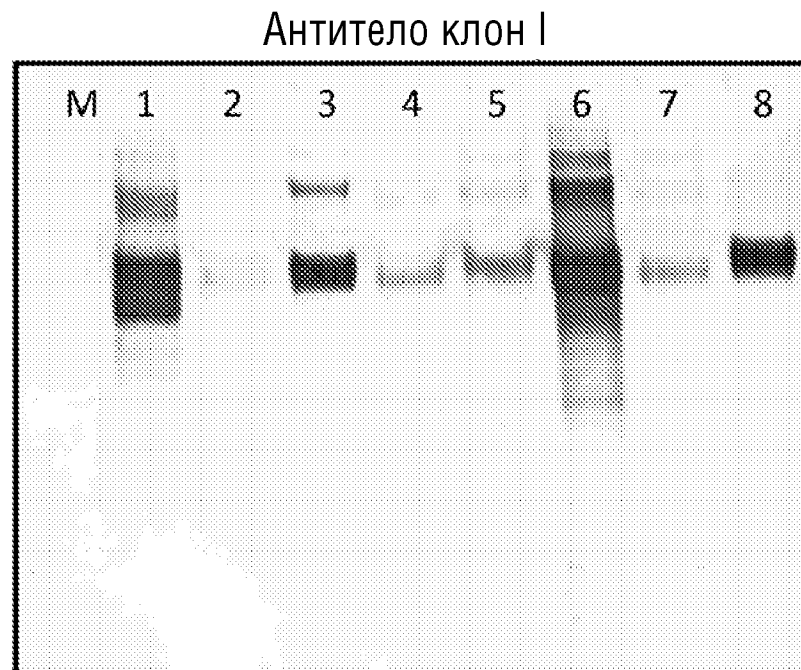


Полосы 1, 6: Кошачий IL4R-ECD_C-HuFc_His6
 Полосы 2, 7: Лошадиный IL4R-ECD_C-HuFc_His6
 Полосы 3, 8: Мышиный IL4R-ECD_C-HuFc_His6
 Полосы 4, 9: Человеческий IL4R-ECD_C-HuFc_His6
 Полосы 5, 10: Собачий IL4R-ECD_C-HuFc_His6

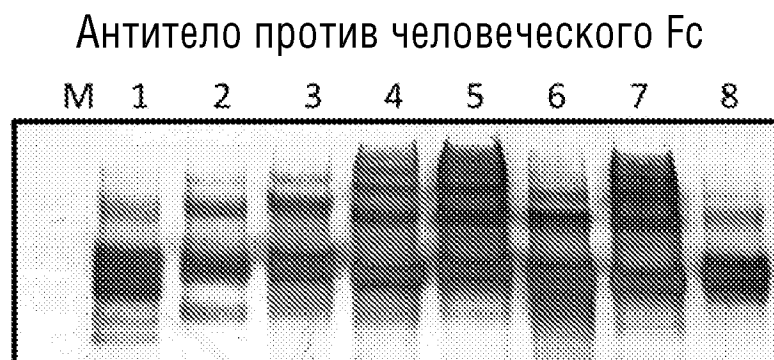
ФИГ.5А



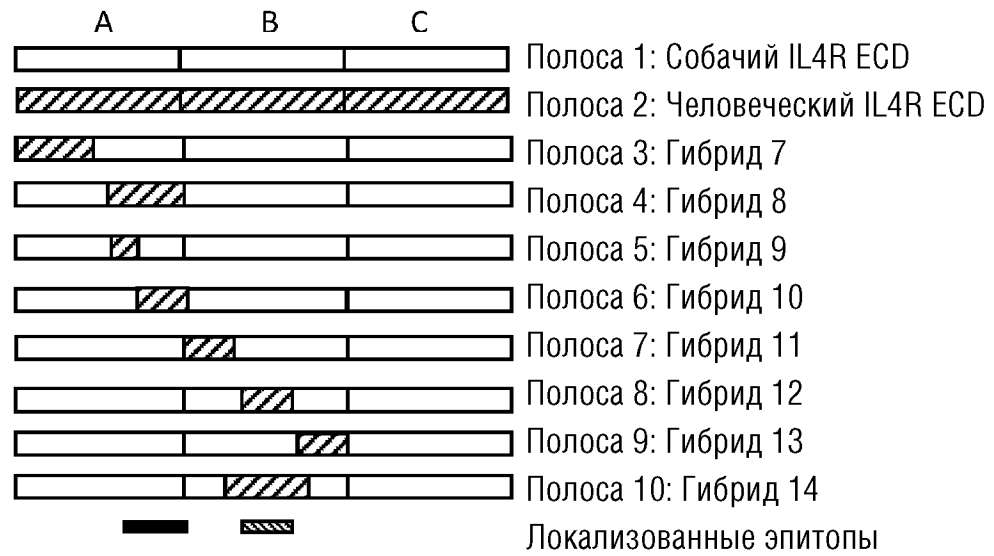
ФИГ.5В



ФИГ.5С

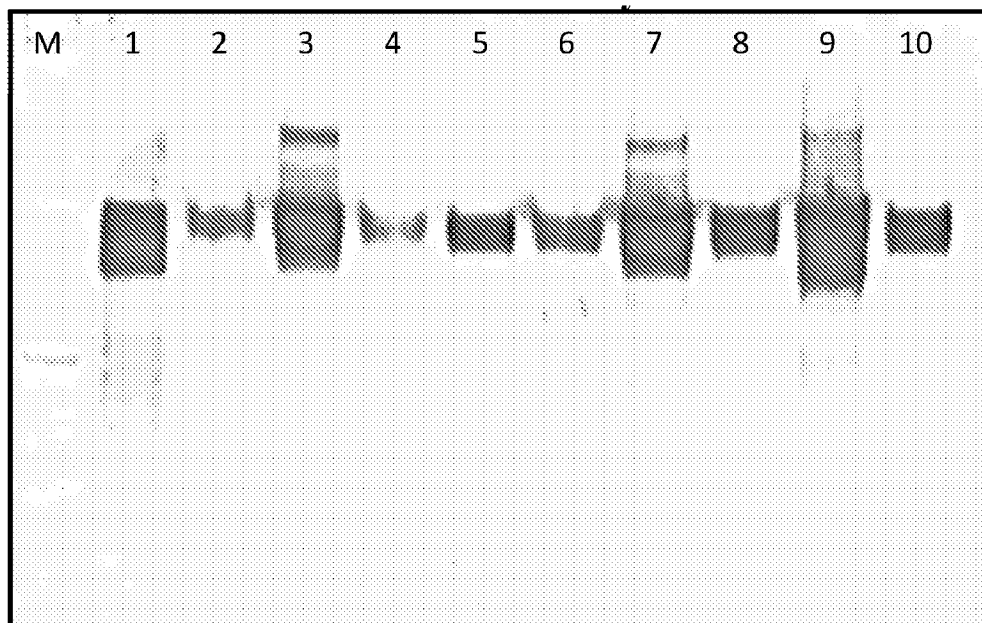


ФИГ.6А



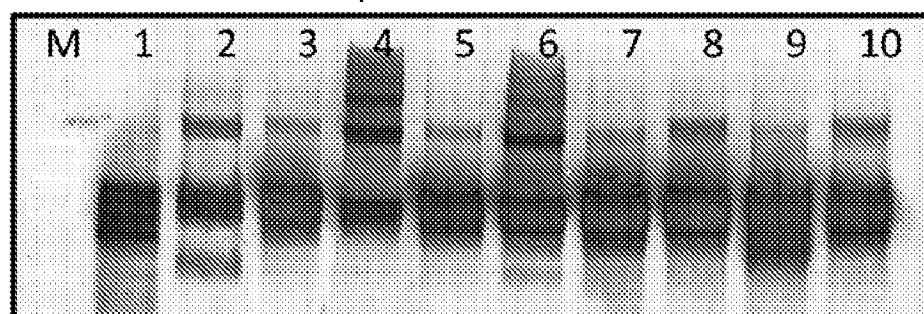
ФИГ.6В

Антитело клон I



ФИГ.6С

Антитело против человеческого Fc



ФИГ.7А

Собачий IL4R ECD, Мутанты

Полоса 1: Человеческий IL4R ECD

Полоса 2: Собачий IL4R ECD

Полоса 3: Собачий IL4R ECD Мутант 1

Полоса 4: Собачий IL4R ECD Мутант 2

Полоса 5: Собачий IL4R ECD Мутант 3

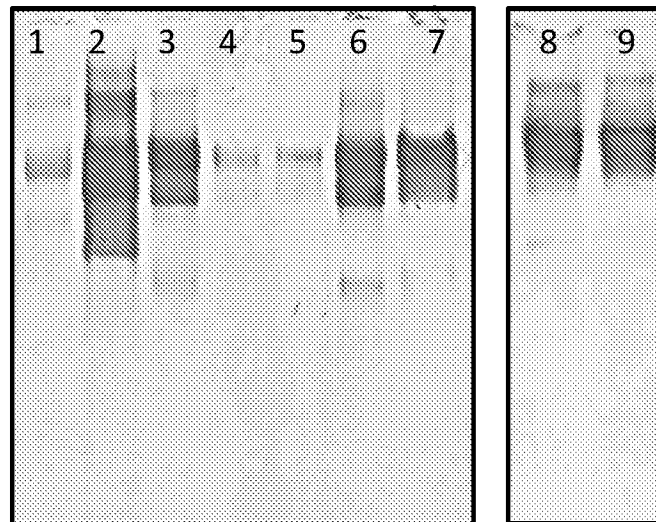
Полоса 6: Собачий IL4R ECD Мутант 4

Полоса 7: Собачий IL4R ECD Мутант 5

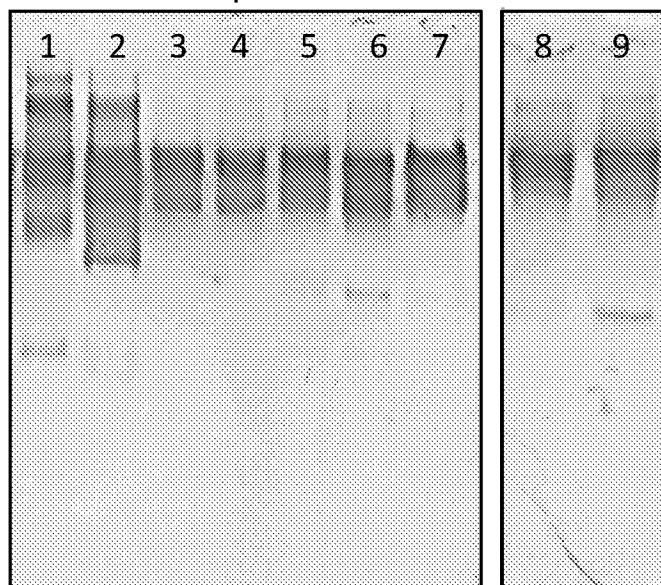
Полоса 8: Собачий IL4R ECD Мутант 6

Полоса 9: Собачий IL4R ECD Мутант 7

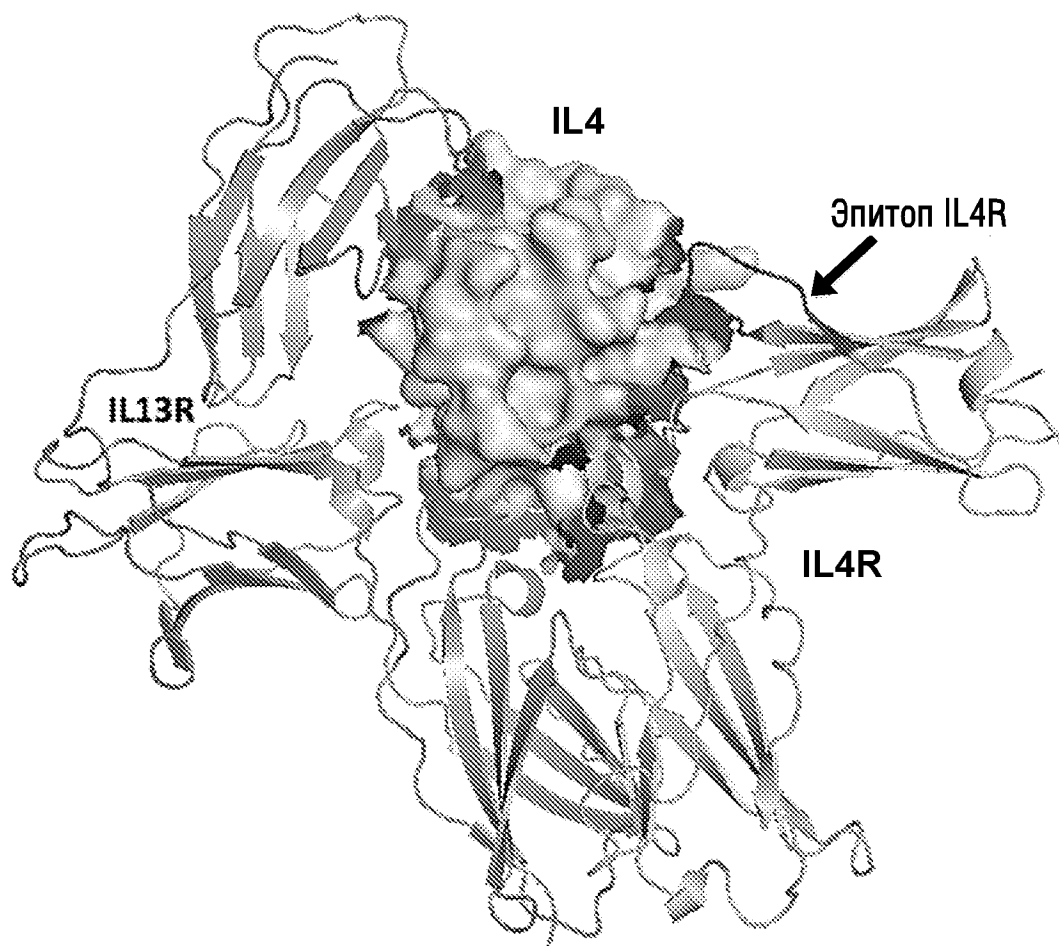
ФИГ.7В

Антитело клон I

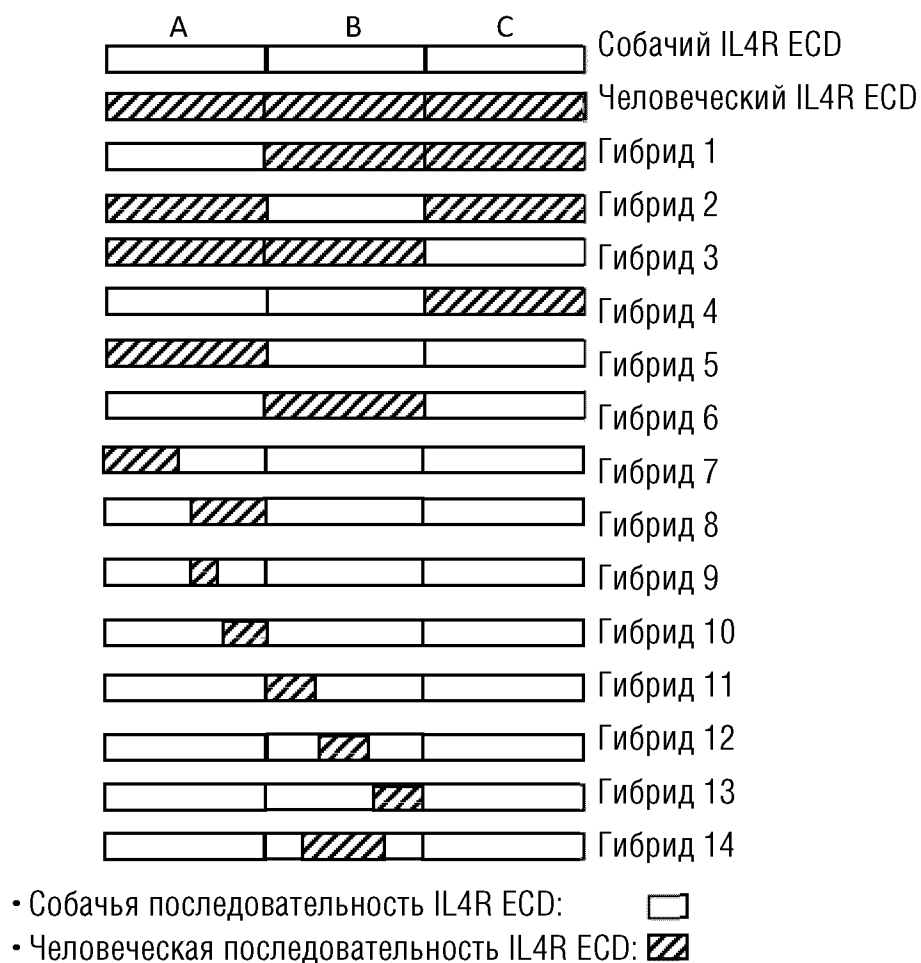
ФИГ.7С

Антитело против человеческого Fc

ФИГ.8



ФИГ.9А

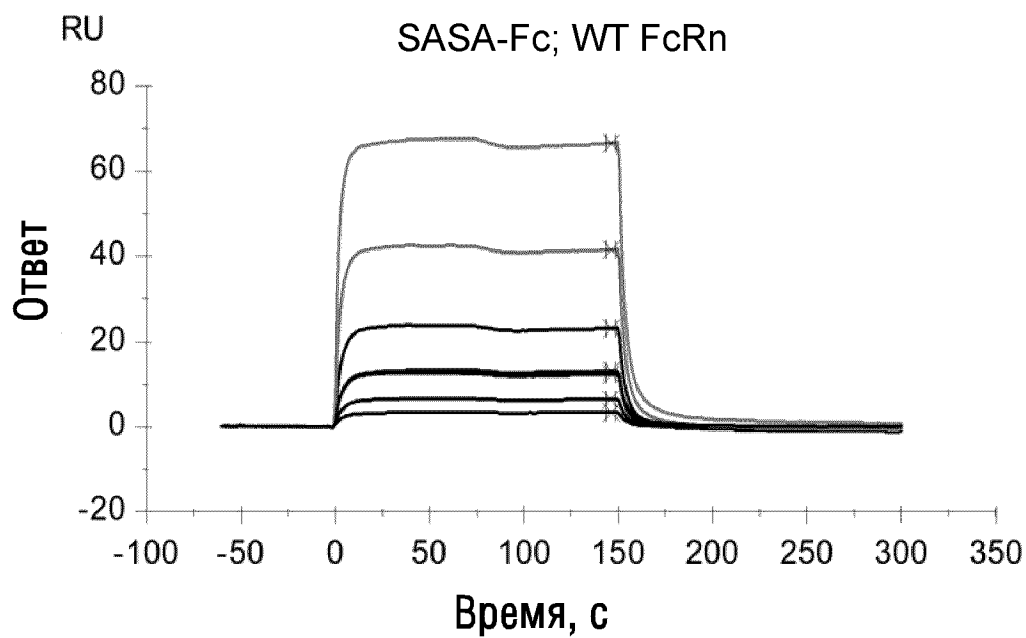
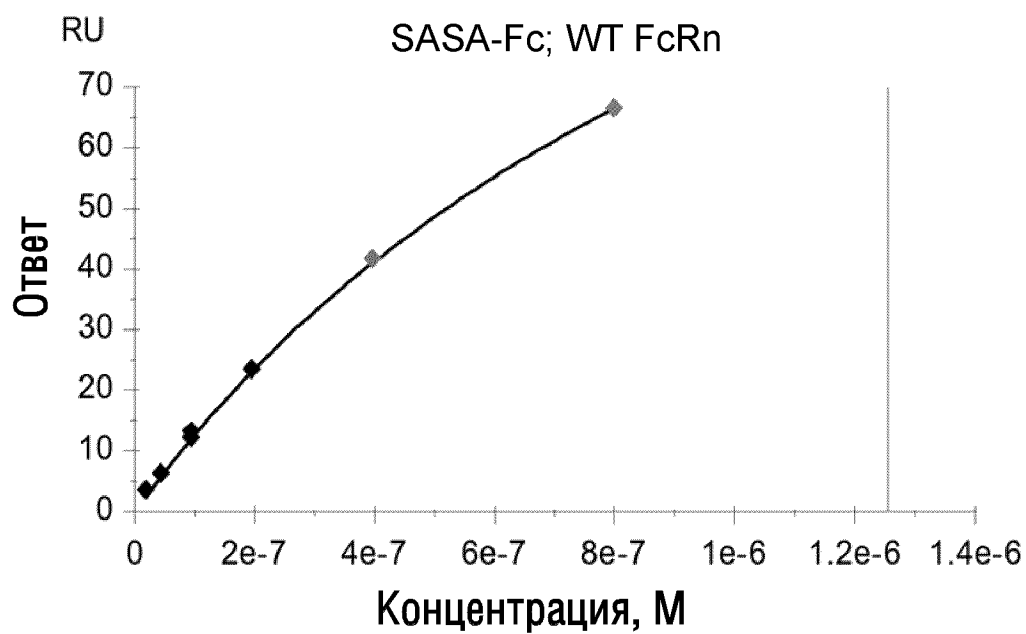


ФИГ.9В

Гибридные IL4R ECD Fc рекомбинанты	Клон против IL4R		
	М3	М8	М9
#1			NR
#2	NR	NR	
#3	NR	NR	NR
#4			
#5			
#6			
#7		NR	
#8	NR		
#9			
#10	NR		
#11		NR	NR
#12			NR
#13			
#14		NR	NR

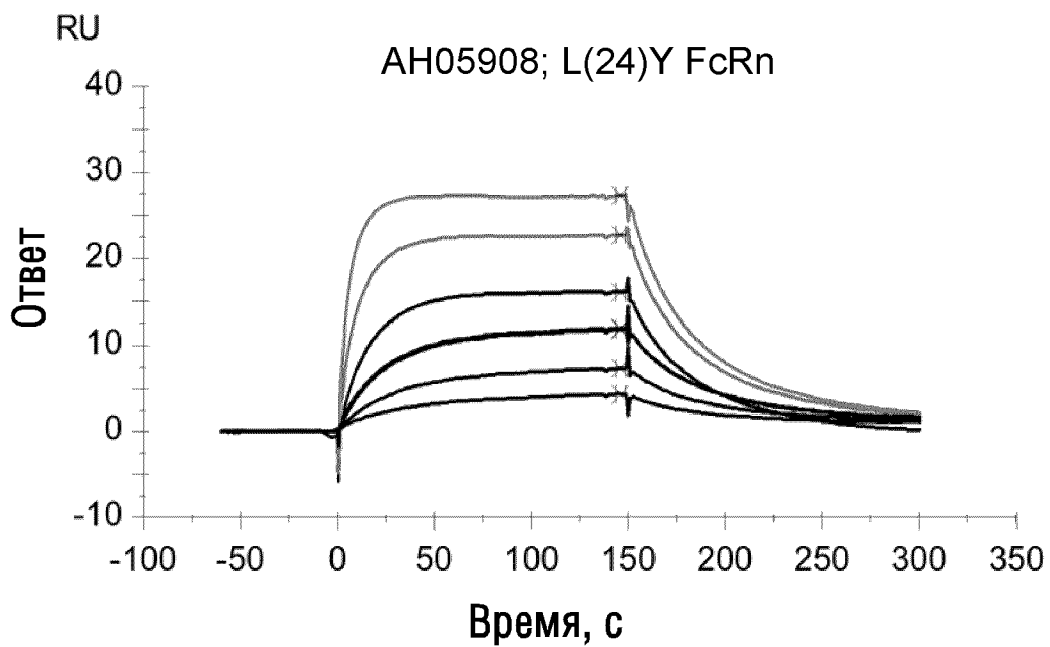
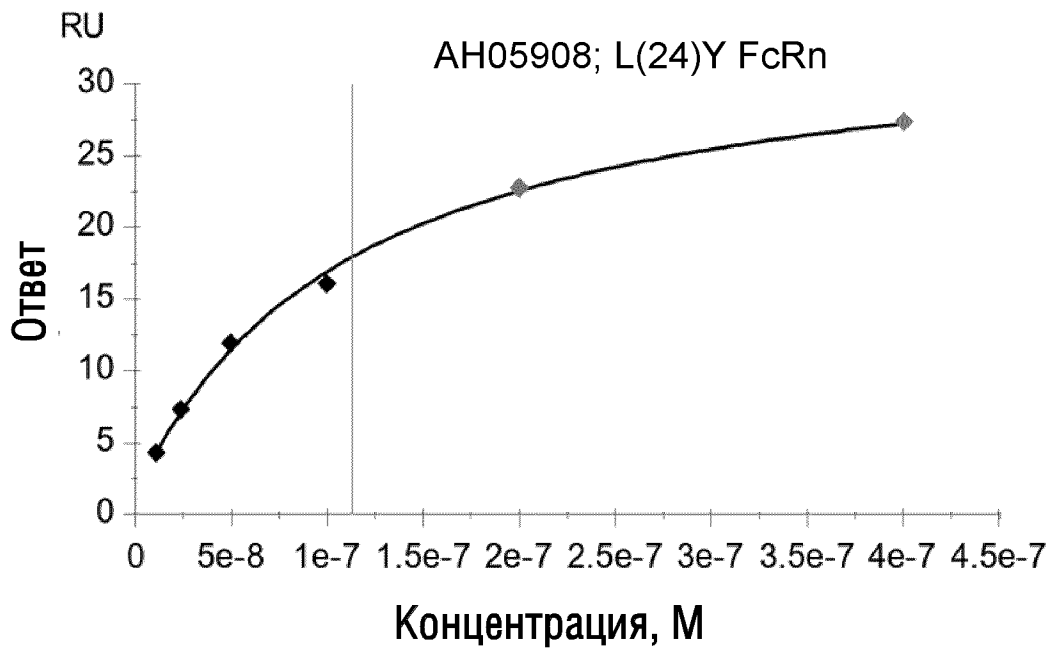
*NR: антитело не реагирует на гибрид IL4R ECD в вестерн блоттинге, что указывает на то, что замененные последовательности важны для связывания антитела (эпитопов)

ФИГ.10



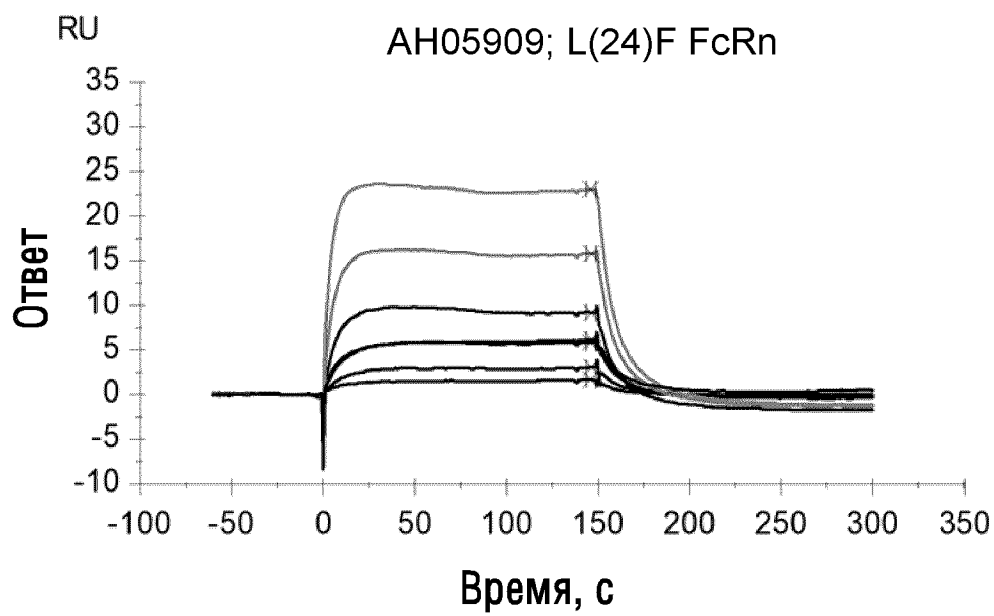
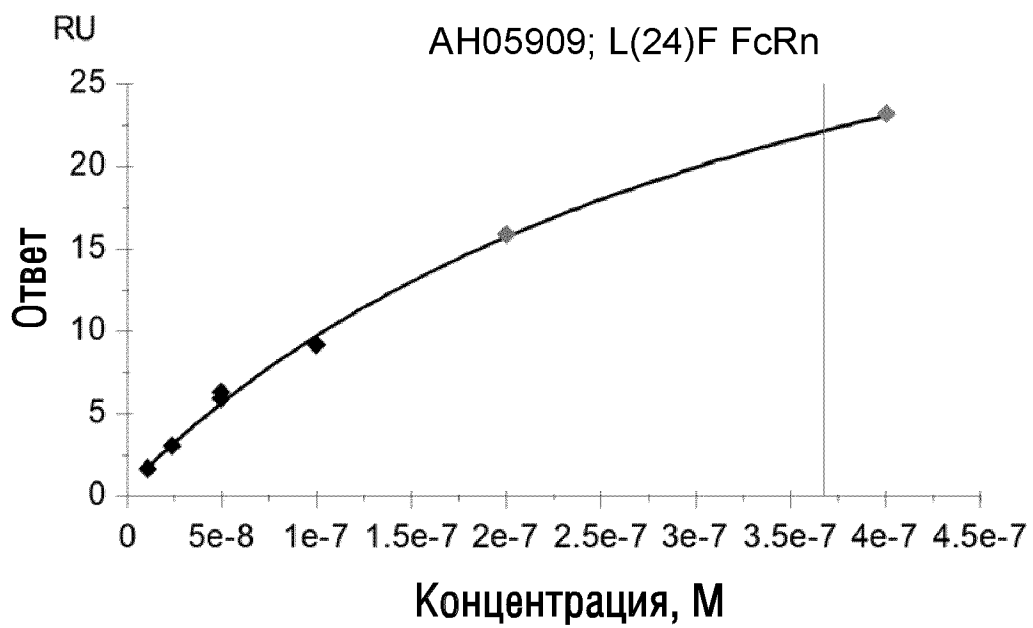
Лиганд	Аналит	K_D (М)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
SASA-Fc	FcRn	1.25E-06	170.9	0.122

ФИГ.11



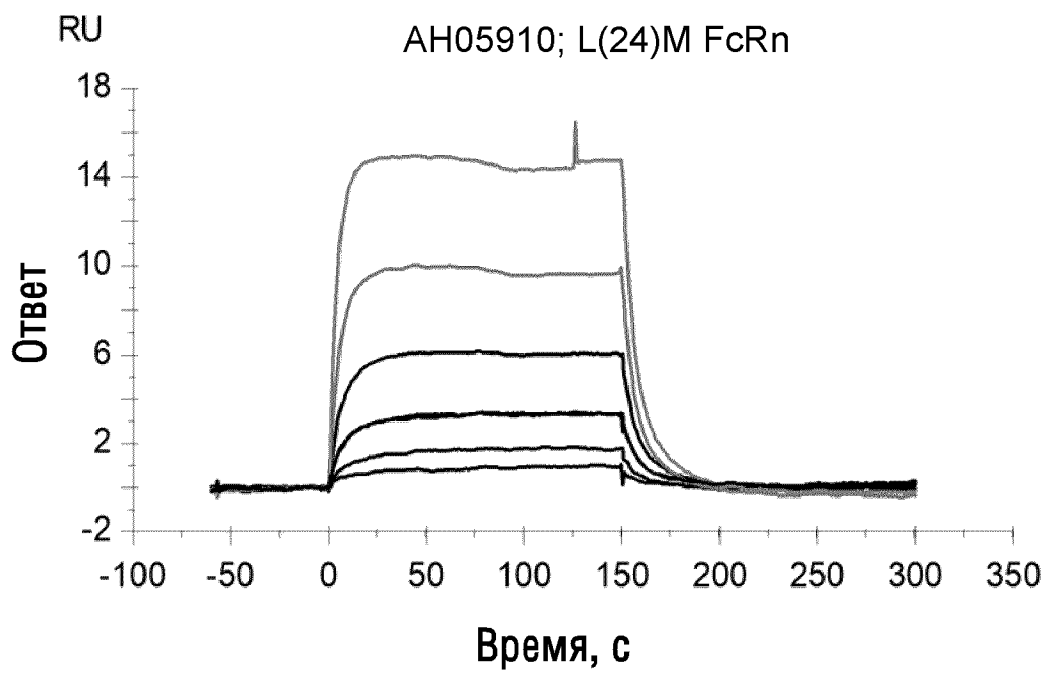
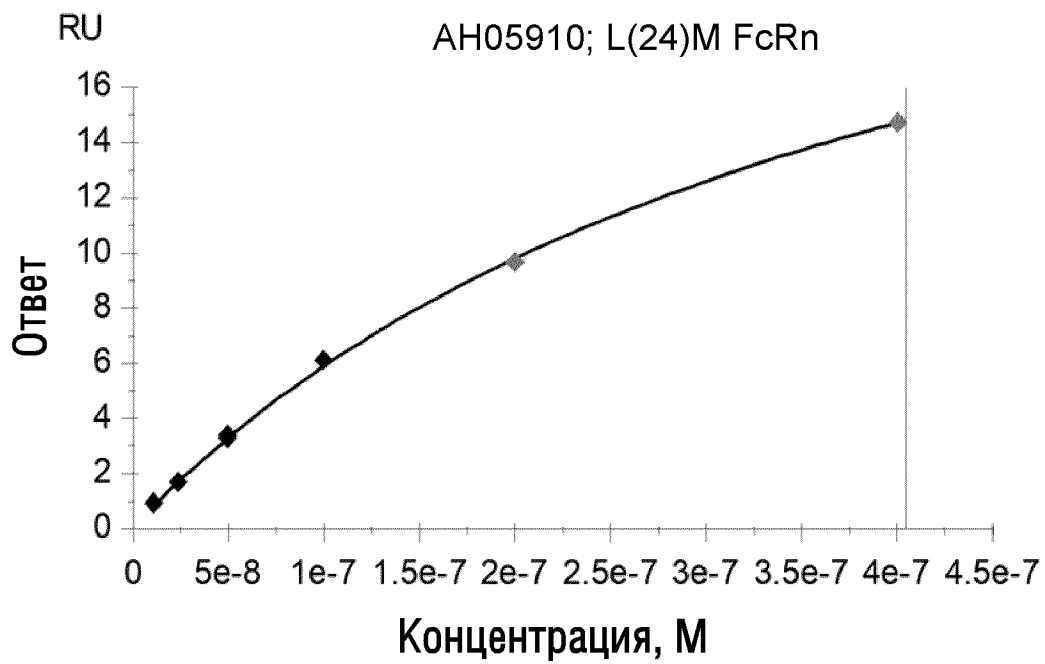
Лиганд	Аналит	K _D (М)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
АН05908	FcRn	1.13E-07	33.25	0.273

ФИГ.12



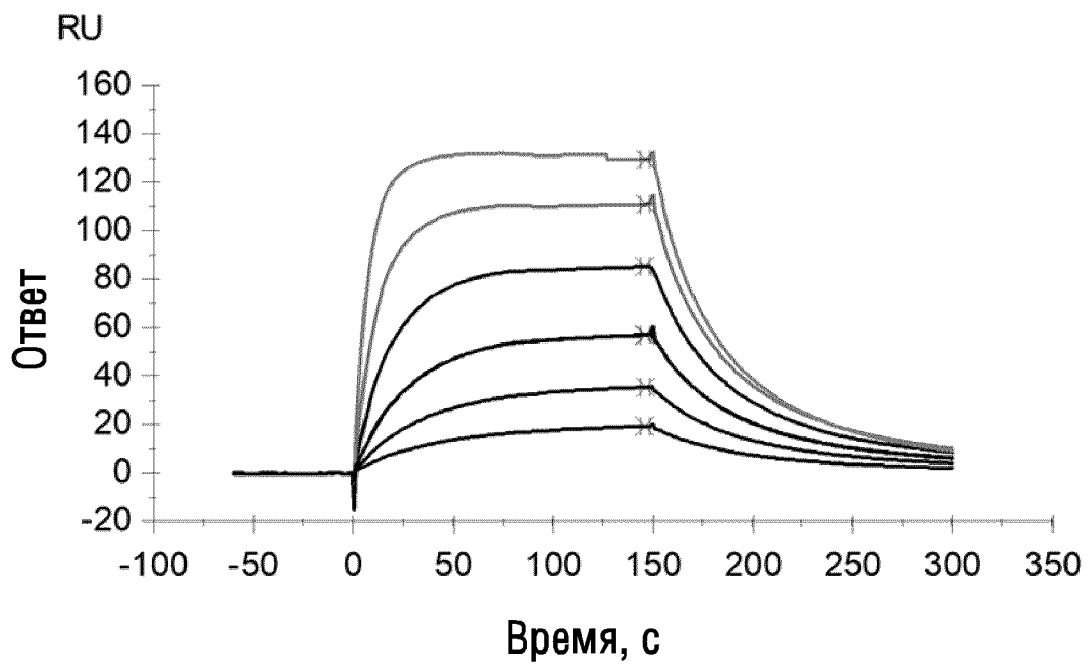
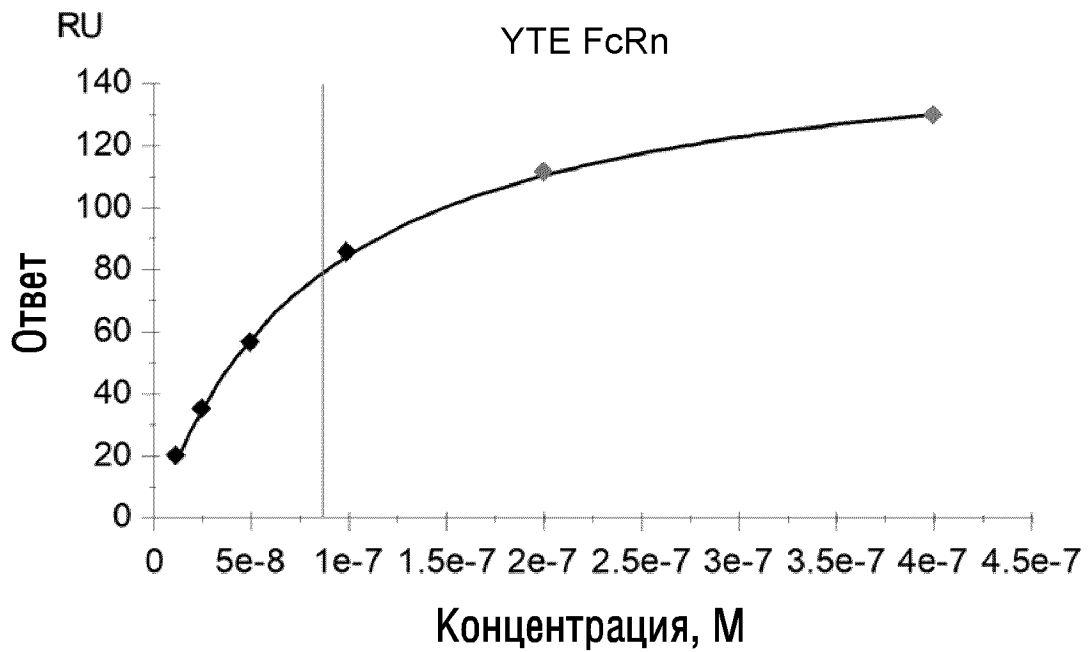
Лиганд	Аналит	K_D (М)	Rmax (RU)	χ^2 (RU ²)
АН05909	FcRn	3.67E-07	43.43	0.17

ФИГ.13



Лиганд	Аналит	K_D (М)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
АН05910	FcRn	4.06E-07	29.53	0.0215

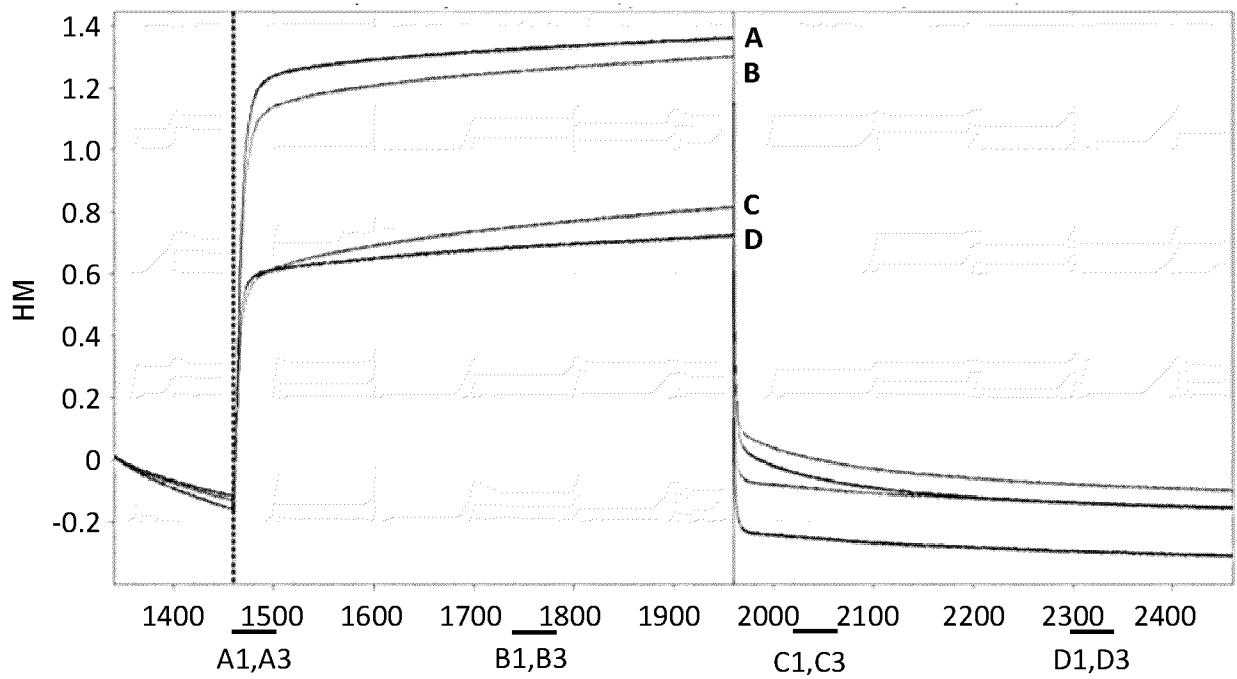
ФИГ.14



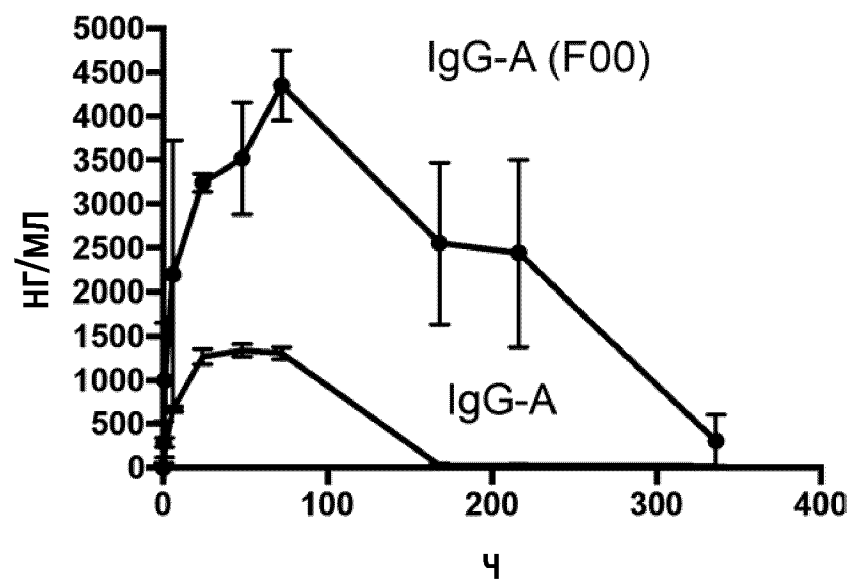
Лиганд	Аналит	K_D (М)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
YTE	FcRn	8.62E-08	159	0.492

ФИГ.15

Выбранный этап: исходный уровень (локализация датчика,
локализация лунки)

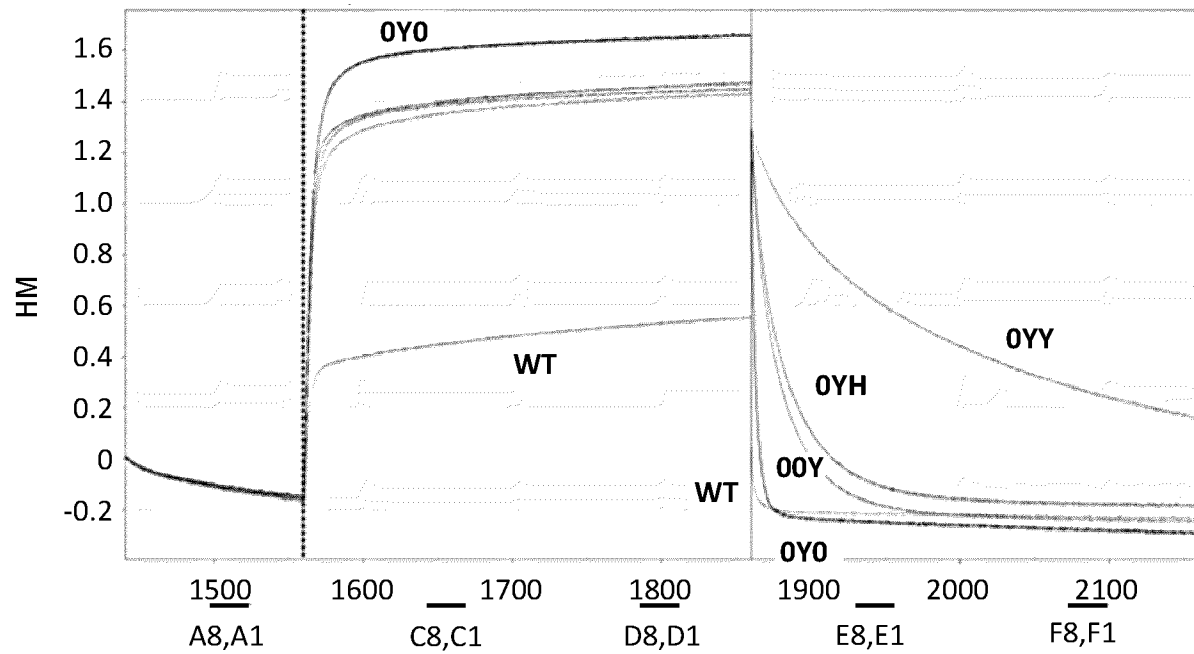


ФИГ.16



ФИГ.17

Выбранный этап: исходный уровень (локализация датчика,
локализация лунки)



ФИГ.18

Нормализация данных 1

