

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291952 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.20

(51) Int. Cl. A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C12P 21/08 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.12.18

(54) АНТИТЕЛА ПРОТИВ ИНТЕГРИНА АЛЬФА 11 БЕТА 1

(31) 62/951,723; 62/983,155; 63/054,717

(72) Изобретатель:

(32) 2019.12.20; 2020.02.28; 2020.07.21

Куртаджич Элма, Мидор Джеймс У.
III, Бенедуче, мл., Кристофер (US)

(33) US

(86) PCT/US2020/066107

(74) Представитель:

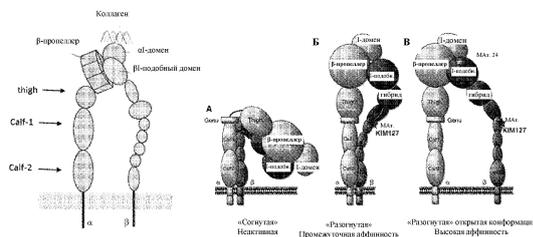
(87) WO 2021/127500 2021.06.24

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(71) Заявитель:

МОМЕНТА ФАРМАСЬЮТИКЛЗ,
ИНК. (US)

(57) В изобретении описаны антитела, которые специфически связывают интегрин альфа 11 бета 1 ($\alpha 11\beta 1$), а также способы получения и применения указанных антител.



202291952

A1

A1

202291952

АНТИТЕЛА ПРОТИВ ИНТЕГРИНА АЛЬФА 11 БЕТА 1

5 Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка претендует на приоритет предварительной заявки на патент США № 62/951723, поданной 27 декабря 2019 г., предварительной заявки на патент США № 62/983155, поданной 28 февраля 2020 г. и предварительной заявки на патент США № 63/054717, поданной 21 июля 2020 г., содержание
10 каждой из которых в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылки.

Предпосылки создания изобретения

Фиброз представляет собой процесс образования рубцов, который проявляется во многих тканях организма, как правило, в результате воспаления
15 или повреждения тканей. Повышенная выработка внеклеточного матрикса приводит к нарушению органов и часто к смерти. На долю заболеваний, связанных с фиброзом, приходится примерно 45% всех смертей в промышленно развитых странах (Wynn T. A., J Pathol. 214, 2008, сс. 199-210). Одним из таких заболеваний является системный склероз (SSc). SSc представляет собой сложное
20 аутоиммунное заболевание с хроническим прогрессирующим течением и высокой вариабельностью между пациентами. Оно характеризуется воспалением, сосудистой дисфункцией и фиброзом. Фиброз кожи и внутренних органов приводит к необратимому образованию рубцов и, в конце концов, к нарушению органов, что сопровождается высокой смертностью. В настоящее
25 время отсутствует одобренная таргетная терапия с модифицирующим заболеванием потенциалом.

Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем описании представлены новые блокирующие функцию антитела против рецептора коллагена типа 1 интегрина альфа 11 бета 1 ($\alpha 11\beta 1$).
30 В настоящем описании предложено также применение указанных антител для лечения фиброзных нарушений и/или различных видов рака.

Одним из объектов изобретения, представленных в настоящем описании, является антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент,

которое/который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 103-435. Другим объектом изобретения, представленным в настоящем описании, является антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который содержит последовательность CDR, включенную в любую из SEQ ID NO: 103-207, 209, 211, 213, 216, 218, 220, 223, 225, 228, 233, 234, 236, 240, 241, 245, 247, 253, 255, 257, 259, 261, 265, 267, 269, 271, 275, 277, 279, 281, 283, 287, 289, 291, 293, 296, 300, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 325, 327, 329, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 348, 351, 353, 355, 358, 360, 361, 364, 366, 368, 369, 374, 376, 377, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 387, 389, 392, 393, 396, 398, 400, 402, 405, 408, 411 или 413-435. Другим объектом изобретения, представленным в настоящем описании, является антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который содержит CDR1, CDR2 и CDR3, включенные в любую из SEQ ID NO: 103-206 или 413-435. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-114, 207-311 и 312-435. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательность CDR, включенную в любую из SEQ ID NO: 103-114, 207, 209, 211, 213, 216, 218, 220, 223, 225, 228, 233, 234, 236, 240, 241, 245, 247, 253, 255, 257, 259, 261, 265, 267, 269, 271, 275, 277, 279, 281, 283, 287, 289, 291, 293, 296, 300, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 325, 327, 329, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 348, 351, 353, 355, 358, 360, 361, 364, 366, 368, 369, 374, 376, 377, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 387, 389, 392, 393, 396, 398, 400, 402, 405, 408, 411 или 413-435. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит одну или несколько последовательностей CDR, включенных в любую из SEQ ID NO: 103-114 или 413-434. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR1, CDR2 и CDR3, включенные в любую из SEQ ID NO: 103-114 или 413-434.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах

осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой гуманизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент снижает взаимодействие $\alpha 11\beta 1$ с коллагеном в экспрессирующих человеческий $\alpha 11\beta 1$ клетках. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент конкурирует с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, представленным в настоящем описании.

Другим объектом изобретения, представленным в настоящем описании, является нуклеиновая кислота, содержащая нуклеотидную последовательность, которая кодирует антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное/представленный в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеотидная последовательность содержит последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 1-102.

Другим объектом изобретения, представленным в настоящем описании, является вектор, который содержит нуклеиновую кислоту, представленную в настоящем описании.

Другим объектом изобретения, представленным в настоящем описании, является клетка-хозяин, которая содержит нуклеиновую кислоту, представленную в настоящем описании, или вектор, представленный в настоящем описании.

Другим объектом изобретения, представленным в настоящем описании, является способ получения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, представленного в настоящем описании, включающий культивирование клетки-хозяина в условиях, пригодных для экспрессии антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

Другим объектом изобретения, представленным в настоящем описании, является способ лечения индивидуума, который имеет фиброзное нарушение или имеет риск его возникновения, где способ включает введение индивидууму, который нуждается в этом, в терапевтически эффективном количестве антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, представленного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения фиброзное

нарушение представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF),
хроническое заболевание почек, диабетическую кардиомиопатию, первичный
склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный цирроз (PBC),
неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD/NASH), болезнь Крона,
язвенный колит или системный склероз.

Другим объектом изобретения, представленным в настоящем описании,
является способ лечения индивидуума, который имеет рак или имеет риск его
возникновения, где способ включает введение индивидууму, который нуждается
в этом, в терапевтически эффективном количестве антитела или его
антигенсвязывающего фрагмента, представленного в настоящем описании. В
некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой один
или несколько из следующих типов рака: плоскоклеточные саркомы головы и
шеи, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, немелкоклеточный
рак легкого, карцинома коры надпочечников, острый миелоидный лейкоз,
уротелиальная карцинома мочевого пузыря, инвазивная карцинома молочной
железы, плоскоклеточная карцинома шейки матки, холангиокарцинома,
колоректальная аденокарцинома, диффузная крупноклеточная В-клеточная
лимфома, аденокарцинома пищевода, мультиформная глиобластома,
гепатоцеллюлярная карцинома печени, аденокарцинома легкого,
плоскоклеточная карцинома легкого, меланома кожи, мезотелиома, серозная
цистаденокарцинома яичников, феохромоцитома и параганглиома,
аденокарцинома предстательной железы, саркома, аденокарцинома желудка,
опухоли половых клеток яичек, тимома, карцинома щитовидной железы,
карцинома эндометрия тела матки, карциносаркома матки, увеальная меланома,
ренальная светлоклеточная карцинома почки, хромофобный рак почки и
ренальная папиллярно-клеточная карцинома почки.

Краткое описание чертежей

Доктрина настоящего изобретения, указанная в описании, должна стать более
очевидной после ознакомления с приведенными ниже описанием различных
приведенных с целью иллюстрации вариантов осуществления изобретения в
сочетании с прилагаемыми чертежами. Должно быть очевидно, что
представленные ниже чертежи представлены только для иллюстрации и никоим
образом не направлены на ограничение доктрины настоящего изобретения.

На чертежах показано:

на фиг. 1 – изображение структуры интегрина. На панелях проиллюстрирована структура коллагенсвязывающих интегринов и три различные конформации интегринов, которые могут присутствовать на поверхности клетки;

на фиг. 2А – график, иллюстрирующий связывание по данным ELISA-анализа приведенных в качестве примера мышинных моноклональных антител с человеческим $\alpha 11\beta 1$;

на фиг. 2Б - график, иллюстрирующий связывание по данным ELISA-анализа приведенных в качестве примера мышинных моноклональных антител с мышинным $\alpha 11\beta 1$;

на фиг. 3А - график, иллюстрирующий связывание по данным ELISA-анализа приведенных в качестве примера крысиных моноклональных антител с доменом I человеческого $\alpha 11\beta 1$;

на фиг. 3Б - график, иллюстрирующий связывание по данным ELISA-анализа приведенных в качестве примера мышинных моноклональных антител с доменом I человеческого $\alpha 11\beta 1$;

на фиг.4А - график, иллюстрирующий связывание по данным FACS-анализа приведенных в качестве примера крысиных моноклональных антител с CHO-K1-клетками, экспрессирующими человеческий $\alpha 11\beta 1$;

на фиг.4Б - график, иллюстрирующий связывание по данным FACS-анализа приведенных в качестве примера мышинных моноклональных антител с CHO-K1-клетками, экспрессирующими человеческий $\alpha 11\beta 1$;

на фиг.5 - график, иллюстрирующий связывание по данным FACS-анализа приведенных в качестве примера мышинных моноклональных антител с человеческими легочными фибробластами (HPF) и миофибробластами (MF);

на фиг. 6А – график, иллюстрирующий способность приведенных в качестве примера крысиных моноклональных антител ингибировать адгезию (прикрепление) CHO-K1-клеток, экспрессирующих человеческий $\alpha 11$, к коллагену типа I из хвоста крыс;

на фиг. 6Б – график, иллюстрирующий способность приведенных в качестве примера кроличьих моноклональных антител ингибировать адгезию

СНО-К1-клеток, экспрессирующих человеческий $\alpha 11$, к коллагену типа I из хвоста крыс;

на фиг. 6B – график, иллюстрирующий способность приведенных в качестве примера мышинных моноклональных антител ингибировать адгезию СНО-К1-клеток, экспрессирующих человеческий $\alpha 11$, к коллагену типа I из хвоста крыс;

на фиг. 7A - график, иллюстрирующий способность приведенных в качестве примера крысиных моноклональных антител ингибировать превращение фибробластов в миофибробласты (переход фибробласт-миофибробласт) (FMT), по данным, полученным на основе измерения процента ингибирования повышающей регуляции α SMA (альфа-актин гладких мышц);

на фиг. 7B - график, иллюстрирующий способность приведенных в качестве примера кроличьих моноклональных антител ингибировать превращение фибробластов в миофибробласты (FMT), по данным, полученным на основе измерения процента ингибирования повышающей регуляции α SMA;

на фиг. 7B - график, иллюстрирующий способность приведенных в качестве примера мышинных моноклональных антител ингибировать превращение фибробластов в миофибробласты (FMT), по данным, полученным на основе измерения процента ингибирования повышающей регуляции α SMA;

на фиг. 8 - график, иллюстрирующий способность приведенных в качестве примера моноклональных антител ингибировать опосредованное присутствующим в СНО-К1 человеческим $\alpha 11$ сжатие геля коллагена типа I из хвоста крыс;

на фиг. 9 – график, иллюстрирующий аффинность приведенных в качестве примеров моноклональных антител к человеческому $\alpha 11\beta 1$, оцененную с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR);

на фиг. 10A и фиг. 10B - графики, иллюстрирующие аффинность приведенных в качестве примеров моноклональных антител к человеческому $\alpha 11\beta 1$, оцененную с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR);

на фиг. 11A и фиг. 11B - графики, иллюстрирующие способность отобранных кроличьих, крысиных, мышинных и человеческих моноклональных антител связываться с $\alpha 11\beta 1$, экспрессируемым на поверхности СНО-клеток;

на фиг. 12 - графики, иллюстрирующие связывание по данным FACS-анализа приведенных в качестве примера моноклональных антител с человеческими легочными фибробластами (HPF) и миофибробластами (MF);

на фиг. 13 – график и таблица, иллюстрирующие связывание по данным FACS-анализа приведенных в качестве примера моноклональных антител с человеческими миофибробластами (MF);

на фиг. 14 – график, иллюстрирующий способность отобранных моноклональных антител связываться с $\alpha 1\beta 1$, экспрессируемым на поверхности СНО-клеток;

на фиг. 15А и фиг. 15Б – графики, иллюстрирующие способность приведенных в качестве примера моноклональных антител ингибировать адгезию СНО-клеток, экспрессирующих человеческий $\alpha 11$, к коллагену типа I из хвоста крыс;

на фиг. 16 – график, иллюстрирующий воздействие приведенных в качестве примера моноклональных антител на рост ксенотрансплантатов у SCID-мышей;

на фиг. 17А, фиг. 17Б и фиг. 17В – диаграммы, иллюстрирующие воздействие приведенных в качестве примера моноклональных антител на растворимые профиброгенные маркеры из полученных с помощью прецизионной резки ломтиков печени (PCL)).

20 Подробное описание изобретения

Изобретение, представленное в настоящем описании, основано, в частности, на открытии новых антител, которые избирательно связываются с $\alpha 1\beta 1$. В описании представлены также нуклеиновые кислоты, кодирующие указанные антитела, и способы их применения для лечения фиброза и заболеваний, включающих фиброзный компонент.

Фиброз и заболевания

Фиброз представляет собой процесс образования рубцов, который проявляется во многих тканях организма, как правило, в результате воспаления или повреждения тканей. Повышенная выработка внеклеточного матрикса приводит к нарушению органов и часто к смерти. На долю заболеваний, связанных с фиброзом, приходится примерно 45% всех смертей в промышленно развитых странах (Wynn T. A., J Pathol. 214, 2008, сс. 199-210). Одним из таких заболеваний является системный склероз (SSc). SSc представляет собой сложное

аутоиммунное заболевание с хроническим прогрессирующим течением и высокой вариабельностью между пациентами. Оно характеризуется воспалением, сосудистой дисфункцией и фиброзом. Фиброз кожи и внутренних органов приводит к необратимому образованию рубцов и в конце концов к нарушению органов, что сопровождается высокой смертностью. В настоящее время отсутствует одобренная таргетная терапия с модифицирующим заболеванием потенциалом.

Клетки, ответственные за производство внеклеточного матрикса (ECM), предназначенного для репарации ткани (в том числе при фиброзе), представляют собой специализированный тип фибробластов, которые называют миофибробластами (MF). Хотя механизмы фиброза интенсивно изучались, этот сложный процесс далеко не до конца понятен. Для фокусирования на наиболее важных факторах, вызывающих фиброз, изучены опубликованные наборы данных, полученные на пациентах (данные о пациентах с SSc и здоровых контролях), с использованием разработанной заявителями методологии анализа новых данных. Этот анализ позволил идентифицировать связывающий коллаген типа I интегрин альфа 11 бета 1 ($\alpha 11\beta 1$) в качестве одной из главных мишеней для модуляции фиброза.

На сегодняшний день отсутствуют эффективно модифицирующие заболевание методы лечения фиброза. Два из одобренных терапевтических средств для лечения идиопатического легочного фиброза (IPF), нинтеданиб и пирфенидон, действуют слабо и не модифицируют заболевание, и на сегодняшний день отсутствует одобренная терапия системного склероза (SSc). В некоторых вариантах осуществления изобретения фиброзное нарушение представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF), хроническое заболевание почек, диабетическую кардиомиопатию, первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный цирроз (PBC), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD/NASH), болезнь Крона, язвенный колит или системный склероз (SSc). В некоторых вариантах осуществления изобретения фиброзное нарушение представляет собой или включает фиброз предсердий, эндомиокардиальный фиброз, артрофиброз, фиброз средостения, миелофиброз, прогрессирующий массивный фиброз, брюшинный фиброз или фиброз скелетных мышц.

Одной из клинических особенностей микроокружения опухоли является взаимодействие между опухолью и стромой, которое в основном зависит от различных интегринов, которые взаимодействуют с компонентами ЕСМ, а также факторами роста. Такое взаимодействие может влиять на выживаемость, прогрессирующее и, в конечном итоге, метастазирование опухоли. Известно, что $\alpha 11\beta 1$ сверхэкспрессируется в ассоциированных с опухолью фибробластах (CAF) метастатических опухолей, и его экспрессия коррелирует с агрессивными опухолями у пациентов. Например, описана сверхэкспрессия интегрин $\alpha 11$ в строме большинства плоскоклеточных карцином головы и шеи (HNSCC) и положительная корреляция с экспрессией альфа-актина гладких мышц (Parajuli и др., J. Oral Pathol. Med. 46, 2017, сс. 267-275). Имеет место также сверхэкспрессия интегрин $\alpha 11$ CAF в строме протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) (Schnittert и др., FASEB J. 33, 2019, сс. 6609-6621). Кроме того, установлено, что сверхэкспрессия интегрин $\alpha 11\beta 1$ в строме опухолей ассоциирована с ростом опухолей и метастатическим потенциалом немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), а высокий уровень экспрессии ITGA11 (гена, кодирующего интегрин альфа-11 у людей) связан с более низкой безрецидивной выживаемостью у всех пациентов с NSCLC; в этом же исследовании продемонстрировано, что сверхэкспрессия $\alpha 11$ в клеточных линиях рака легкого приводила к повышенной миграции и инвазии (Ando и др., , Cancer Sci. 111, 2020, сс. 200-208).

Интегрины

Интегрины представляют собой большое семейство трансмембранных гетеродимерных гликопротеиновых рецепторов типа I и действуют как основные рецепторы клеточной адгезии. Рецепторы из семейства интегринов играют ключевые роли в модуляции путей трансдукции сигналов, которые контролируют адгезию, миграцию, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток. Известно 18 α - и 8 β -субъединиц, при объединении которых образуется 24 гетеродимера интегринов. Каждый интегриновый рецептор содержит две нековалентно связанные субъединицы, α и β . Интегрины $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 10\beta 1$ и $\alpha 11\beta 1$ представляют собой основные рецепторы коллагена. Субъединицы α и β представляют собой трансмембранные белки с крупными модульными внеклеточными доменами, одиночными трансмембранными спиралями и

короткими цитоплазматическими областями, которые опосредуют взаимодействия в цитоскелете. Внеклеточный домен интегринов, как правило, представляет собой крупные структуры с молекулярной массой примерно 80-150 кДа. Структура внеклеточных доменов может иметь вид содержащей головную часть («головку») области, соединенной с двумя ножками (см. на фиг. 1

5 структуру связывающих коллаген интегринов). Коллагенсвязывающие интегрины содержат домен I, который служит в качестве лигандсвязывающего сайта. α I-домен содержит «зависящий от ионов металлов сайт адгезии» (MIDAS), который связывает катионы двухвалентных металлов (Mg^{2+}) и играет

10 важную роль в связывании лиганда.

Интегрины могут присутствовать в трех различных конформациях: 1) покоящееся состояние с низкой аффинностью (согнутая конформация, фиг. 1, панель А), в которой «головка», содержащая сайт связывания лиганда, повернута к мембране; 2) «разогнутое» состояние с промежуточной

15 аффинностью, в которой интегрин расширен, но «головка» остается «закрытой» (фиг. 1, панель Б), и 3) «разогнутое» состояние с высокой аффинностью, в котором интегрин полностью активирован и легко связывается с лигандом. Сложность различных состояний интегрин позволяет использовать как аллостерические, так и блокирующие лиганд пути ингибирования функции

20 интегрин. На фиг. 1 звездочкой обозначен один из аллостерических путей для блокады функции интегрин, состоящий в создании моноклонального антитела, который препятствует достижению интегрином полностью «разогнутой» конформации из промежуточной «разогнутой» конформации. Другим аллостерическим вариантом является связывание интегрин в его

25 согнутой/неактивной конформации и предотвращение его превращения в любое из двух других состояний. Неаллостерический путь ингибирования функции интегрин включает связывание с доменом I для предупреждения присоединения интегрин к коллагену. Связывание непосредственно с лигандсвязывающим сайтом сопряжено с риском образования рекомбинантного активатора функции

30 интегрин.

В качестве рецепторов клеточной поверхности интегрины воспринимают жесткость окружающего матрикса, заставляя клетки продолжать производить и реконструировать соединительную ткань, что может закреплять фиброзный

фенотип. Многие интегрины сверхэкспрессируются при фиброзе, однако неясно, достаточно ли альфа-субъединицы для возникновения фиброза. Интегрин $\alpha 11\beta 1$ специфически экспрессируется на субпопуляции фибробластов и миофибробластов (т.е. клетках, образующих конечный рубец). В современной литературе представлены убедительные доказательства того, что $\alpha 11\beta 1$ является одним из основных факторов фиброзного фенотипа в сердечной ткани, печени, легких и почках (Romaine A. и др., Overexpression of integrin alpha 11 induces cardiac fibrosis in mice. Acta Physiol, февраль 2018 г. 222(2); Bansal R. и др., Integrin alpha 11 in the regulation of the myofibroblast phenotype: implications for fibrotic diseases. Exp Mol Med. 17, 17 ноября 2017 г., 49(11)). Блокада функции $\alpha 11\beta 1$ может ингибировать дифференцировку миофибробластов и отложение внеклеточного матрикса (т.е. основного события при формировании рубца), и блокада функции $\alpha 11\beta 1$ может обеспечивать механизм локального, специфического для повреждения ослабления фиброза, который может коренным образом изменить фиброзное микроокружение и модифицировать прогрессирование заболевания при всех заболеваниях, которые имеют фиброзный компонент.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное/представленный в настоящем описании, уменьшает взаимодействие $\alpha 11\beta 1$ с коллагеном в человеческих клетках, экспрессирующих коллаген. В некоторых вариантах осуществления изобретения уменьшение взаимодействия $\alpha 11\beta 1$ с коллагеном в человеческих клетках, экспрессирующих $\alpha 11\beta 1$, включает взаимодействие антитела к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающего фрагмента с $\alpha 11\beta 1$, который находится в покоем состоянии с низкой аффинностью (согнутая конформация). В некоторых вариантах осуществления изобретения уменьшение взаимодействия $\alpha 11\beta 1$ с коллагеном в человеческих клетках, экспрессирующих $\alpha 11\beta 1$, включает взаимодействие антитела к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающего фрагмента с $\alpha 11\beta 1$, который находится в «разогнутом» состоянии с промежуточной аффинностью. В некоторых вариантах осуществления изобретения уменьшение взаимодействия $\alpha 11\beta 1$ с коллагеном в человеческих клетках, экспрессирующих $\alpha 11\beta 1$, включает взаимодействие антитела к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающего

фрагмента с $\alpha 11\beta 1$, который находится в «разогнутом» состоянии с высокой аффинностью.

Антитела

Понятие «антитела» в контексте настоящего описания применяют в наиболее широком смысле и оно включает различные структуры антител, включая (но не ограничиваясь только ими) моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела) и/или фрагменты антител (предпочтительно ферменты, которые обладают требуемой антигенсвязывающей активностью).

Антитело, указанное в настоящем описании, может представлять собой иммуноглобулин, тяжелую цепь антитела, легкую цепь антитела, антитело на основе LRR или другой белковый каркас с напоминающими антитело свойствами, а также другой иммунологический связывающий фрагмент, известный в данной области, включая, например, Fab, Fab', Fab'2, Fab2, Fab3, F(ab')₂, Fd, Fv, Feb, scFv, SMIP (небольшой модульный иммунофармацевтический препарат), антитело, диабоды, триабоды, тетрабоды, минибоды, максибоды, tandab (тандемное биспецифическое антитело), DVD (антитело с двойным переменным доменом), ViTe (биспецифический активатор (проводник) Т-клеток, антитело, полученное с помощью технологии TandAb, или т.п. или любую их комбинацию. Структуры субъединиц и трехмерные конфигурации различных классов антител известны в данной области.

Понятие «моноклональное антитело» или «МАт» относится к антителу, полученному из популяции практически гомогенных антител, т.е. индивидуальные антитела, образующие популяцию, являются идентичными и/или связываются с одним и тем же эпитопом, за исключением возможных вариантов антител (например, содержащих мутации, встречающиеся в естественных условиях или возникающие при получении препарата моноклонального антитела), указанные варианты, как правило, присутствуют в минорных количествах. В отличие от препаратов поликлональных антител, которые обычно включают различные антитела, направленные против различных детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело препарата моноклональных антител направлено против одной детерминанты на антигене.

Понятие «антигенсвязывающий фрагмент» относится к участку интактного антитела, который связывается с антигеном, с которым связывается интактное антитело. Антигенсвязывающий фрагмент антитела включает любой встречающийся в природе, получаемый ферментативно, синтетический или генетически сконструированный полипептид или гликопротеин, который специфически связывает антиген с образованием комплекса. Примеры фрагментов антител включают (но не ограничиваясь только ими) F_v, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; диабоды; линейные антитела; одноцепочечные молекулы антител (например, scFv или V_{HH} или только домены V_H или V_L); и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающие фрагменты антител, указанные в настоящем описании, представляют собой scFv. Как и в случае с молекулами полных антител, антигенсвязывающие фрагменты могут быть моноспецифическими или мультиспецифическими (например, биспецифическими). Мультиспецифический антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать по меньшей мере два различных переменных домена, при этом каждый переменный домен обладает способностью специфически связываться с отдельным антигеном или с другим различным эпитопом того же антигена.

Понятие «мультиспецифическое антитело» относится к антителу, содержащему по меньшей мере два различных антигенсвязывающих домена, которые распознают и специфически связываются по меньшей мере с двумя различными антигенами. «Биспецифическое антитело» является типом мультиспецифического антитела, которое содержит два различных антигенсвязывающих домена, которые распознают и специфически связываются по меньшей мере с двумя различными антигенами.

Понятие «отличающийся от другого антиген» может относиться к отличающимся друг от друга и/или различным белкам, полипептидам или молекулам; а также отличающимся друг от друга и/или различным эпитопам, при этом эпитопы могут находиться в одном белке, полипептиде или другой молекуле.

Понятие «эпитоп» относится к антигенной детерминанте, которая взаимодействует со специфическим антигенсвязывающим центром в

вариабельной области молекулы антитела, которая называется паратопом. Один антиген может иметь более одного эпитопа. Так, различные антитела могут связываться с различными областями антигена и могут обладать различными биологическими действиями. Понятие «эпитоп» относится также к участку антигена, на который реагируют В- и/или Т-клетки. Оно относится также к области антигена, которая связывается антителом. Эпитопы могут относиться к структурным или функциональным. Функциональные эпитопы, как правило, представляют собой субпопуляцию структурных эпитопов, и они имеют остатки, которые принимают непосредственное участие в аффинности взаимодействия.

Эпитопы могут представлять собой также конформационные эпитопы, которые состоят из нелинейно расположенных (не являющихся смежными) аминокислот. В некоторых вариантах осуществления изобретения эпитопы могут включать детерминанты, которые представляют собой химически активные поверхностные группы молекул, таких как аминокислоты, боковые цепи сахаров, фосфорильные группы или сульфонильные группы, и в некоторых вариантах осуществления изобретения могут иметь специфические характеристики трехмерной структуры и/или специфические характеристики зарядов.

В контексте настоящего описания понятие «селективное связывание», «селективно связывает», «специфическое связывание» или «специфически связывает» касательно антигенсвязывающего участка и антигена-мишени, относится к предпочтительной ассоциации антигенсвязывающего участка с антигеном-мишенью, а не с субстанцией, которая не является антигеном-мишенью. Определенная степень неспецифического связывания может происходить между антигенсвязывающим участком и не являющейся мишенью субстанцией. В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий участок селективно связывается с антигеном-мишенью, если связывание между антигенсвязывающим участком и антигеном-мишенью превышает более чем в 2 раза, более чем в 5 раз, более чем в 10 раз или более чем в 100 раз связывание антигенсвязывающего участка с не являющейся мишенью субстанцией. В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий участок селективно связывается с антигеном-мишенью, если аффинность связывания составляет менее чем примерно $10^{-5}M$, менее чем

примерно 10^{-6} М, менее чем примерно 10^{-7} М, менее чем примерно 10^{-8} М или менее чем примерно 10^{-9} М.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела или их фрагменты, которые селективно связываются с идентичным эпитопом или перекрывающимся эпитопом, часто могут конкурировать за связывание с антигеном. Так, в некоторых вариантах осуществления изобретения в описании представлено/представлен антитело или его фрагмент, которое/который перекрестно конкурирует с приведенным в качестве примера антителом или его фрагментом. В некоторых вариантах осуществления изобретения понятие «перекрестно конкурировать», «конкурировать», «перекрестная конкуренция» или «конкуренция» означает, что антитела или их фрагменты конкурируют за один и тот же эпитоп или сайт связывания на мишени. Такую конкуренцию можно определять с помощью анализа, в котором референс-антитело или его фрагмент предупреждает или ингибирует специфическое связывание тестируемого антитела или его фрагмента, и наоборот. Многочисленные типы анализов связывания в условиях конкуренции (конкурентные анализы) можно применять для определения того, конкурирует ли тестируемая молекула с референс-молекулой за связывание. Примеры анализов, которые можно применять, включают твердофазный прямой или косвенный радиоиммуноанализ (РИА), твердофазный прямой или косвенный иммуоферментный анализ (ИФА), конкурентный сэндвич-анализ (см., например, Stahl и др., *Methods in Enzymology* 9, 1983, сс. 242-253), твердофазный прямой ИФА на основе системы биотин-авидин (см., например, Kirkland и др., *J. Immunol.* 137, 1986, сс. 3614-3619), твердофазный прямой анализ с меткой, твердофазный прямой сэндвич-анализ с меткой, Luminex (Jia и др. «A novel method of Multiplexed Competitive Antibody Binning for the characterization of monoclonal antibodies» *J. Immunological Methods* 288, 2004, сс. 91-98) и анализ на основе поверхностного плазмонного резонанса (Song и др., «Epitope Mapping of Ibalizumab, a Humanized Anti-CD4 Monoclonal Antibody with Anti-HIV-1 Activity in Infected Patients» *J. Virol.* 84, 2010, 6935-6942). Как правило, когда конкурирующее антитело или его фрагмент присутствует в избытке, то оно/он должно/должен ингибировать связывание референс-антитела или его фрагмента с общим антигеном по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 65%,

70% или 75%. В некоторых случаях связывание ингибируется по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более.

Антитело может представлять собой молекулу иммуноглобулина, содержащую четыре полипептидные цепи, например, две тяжелые (H) цепи и две 5 легкие (L) цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения легкая цепь представляет собой легкую лямбда-цепь. В некоторых вариантах осуществления изобретения легкая цепь представляет собой легкую каппа-цепь. Тяжелая цепь включает переменный домен тяжелой цепи и константный домен тяжелой цепи. Константный домен тяжелой цепи может включать CH1-, шарнир, CH2-, 10 CH3- и в некоторых случаях CH4-участки. Легкая цепь может включать переменный домен легкой цепи и константный домен легкой цепи. Константный домен легкой цепи может включать CL.

Переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, как правило, может дополнительно подразделяться на участки изменчивости, 15 которые обозначают как определяющие комплементарность участки (CDR) (гиперпеременные участки), перемежающиеся с более консервативными участками, которые обозначают как каркасные участки (FR). Каждый из таких переменных доменов тяжелой цепи и легкой цепи может содержать три CDR и четыре каркасных участка, которые расположены от аминоконца к 20 карбоксильному концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4, один или несколько из которых можно конструировать согласно настоящему описанию. CDR в тяжелой цепи обозначают как «CDRH1», «CDRH2» и «CDRH3» соответственно, а CDR в легкой цепи обозначают как «CDRL1», «CDRL2» и «CDRL3».

25 Существует пять основных классов антител: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, а некоторые из них можно дополнительно подразделять на подклассы (изотипы), например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Константные домены тяжелой цепи, которые соответствуют различным классам иммуноглобулинов, обозначают как α , δ , ϵ , γ и μ соответственно.

30 Примеры антител

В настоящем описании представлены антитела, которые могут включать указанные различные тяжелые цепи и легкие цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело содержит две тяжелые цепи и легкие цепи.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем описании представлено антитело, включающее по меньшей мере одну тяжелую цепь и/или легкую цепь, указанную в описании, по меньшей мере один каркасный участок тяжелой цепи и/или легкой цепи, указанный в описании, по меньшей мере один CDR-домен тяжелой цепи и/или легкой цепи, указанный в описании, и/или любой константный домен тяжелой цепи и/или легкой цепи, указанный в описании.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, указанное в описании, представляет собой гомодимерное моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, указанное в описании, представляет собой гетеродимерное антитело. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело представляет собой, например, каноническое антитело или диабоди, триабоди, тетрабоди, минибоди, максибоди, tandab, DVD, BiTe, scFv, полученный с помощью технологии TandAb scFv, Fab, Fab2, Fab3, F(ab')₂ или т.п. или любую их комбинацию.

В настоящем описании предложено, среди прочего, антитело к интегрину альфа 11 бета 1 ($\alpha 11\beta 1$) или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-435. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательность CDR, включенную в любую из SEQ ID NO: 103-207, 209, 211, 213, 216, 218, 220, 223, 225, 228, 233, 234, 236, 240, 241, 245, 247, 253, 255, 257, 259, 261, 265, 267, 269, 271, 275, 277, 279, 281, 283, 287, 289, 291, 293, 296, 300, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 325, 327, 329, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 348, 351, 353, 355, 358, 360, 361, 364, 366, 368, 369, 374, 376, 377, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 387, 389, 392, 393, 396, 398, 400, 402, 405, 408, 411 или 413-435. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR1, CDR2 и CDR3, включенные в любую из SEQ ID NO: 103-206 или 413-435. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из

SEQ ID NO: 103-114, 207-311 и 312-435. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательность CDR, включенную в любую из SEQ ID NO: 103-114, 207, 209, 211, 213, 216, 218, 220, 223, 225, 228, 233, 234, 236, 240, 241, 245, 247, 253, 255, 257, 259, 261, 265, 267, 269, 271, 275, 277, 279, 281, 283, 287, 289, 291, 293, 296, 300, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 325, 327, 329, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 348, 351, 353, 355, 358, 360, 361, 364, 366, 368, 369, 374, 376, 377, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 387, 389, 392, 393, 396, 398, 400, 402, 405, 408, 411 или 413-435. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательность CDR, включенную в любую из SEQ ID NO: 103-114 или 413-434. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR1, CDR2 и CDR3, включенный в любую из SEQ ID NO: 103-114 или 413-434. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой гуманизованное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент уменьшает взаимодействие $\alpha 11\beta 1$ с коллагеном в человеческих клетках, экспрессирующих $\alpha 11\beta 1$. В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем описании предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который конкурирует с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, содержащим аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-435. В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем описании предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который конкурирует с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, содержащим аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-435.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий тяжелую цепь, указанную в описании, и легкую цепь, указанную в описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий переменный домен тяжелой цепи, указанный в описании, и переменный домен легкой цепи, указанный в описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий специфическую комбинацию переменного домена тяжелой цепи и переменного домена легкой цепи. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит комбинацию переменного домена тяжелой цепи и переменного домена легкой цепи, выбранную из представленных в таблице 1.

Таблица 1. Комбинации переменных областей тяжелой цепи и переменных областей легкой цепи варианта 16E10

Переменная область легкой цепи	Переменная область тяжелой цепи	Описание
16E10_VL (SEQ ID NO: 428)	16E10_VH (SEQ ID NO: 421)	Переменная область родительской легкой цепи, переменная область родительской тяжелой цепи
16E10_VL_1 (SEQ ID NO: 429)	16E10_VH_1 (SEQ ID NO: 422)	Консервативно гуманизованная переменная область легкой цепи; консервативно гуманизованная переменная область тяжелой цепи
16E10_VL_2 (SEQ ID NO: 430)	16E10_VH_2 (SEQ ID NO: 423)	Гуманизованная переменная область легкой цепи; гуманизованная переменная область тяжелой цепи
16E10_VL_3 (SEQ ID NO: 431)	16E10_VH_1 (SEQ ID NO: 422)	Деиммунизованная консервативно гуманизованная переменная область легкой цепи; консервативно гуманизованная переменная область тяжелой цепи
16E10_VL_4 (SEQ ID NO: 432)	16E10_VH_2 (SEQ ID NO: 423)	Деиммунизованная гуманизованная переменная область легкой цепи; гуманизованная переменная область тяжелой цепи
16E10_VL_1 (SEQ ID NO: 429)	16E10_VH_3 (SEQ ID NO: 424)	Консервативно гуманизованная переменная область легкой цепи; деиммунизованная консервативно гуманизованная переменная область тяжелой цепи
16E10_VL_2 (SEQ ID NO: 430)	16E10_VH_4 (SEQ ID NO: 425)	Гуманизованная переменная область легкой цепи; деиммунизованная гуманизованная переменная область тяжелой цепи

16E10_VL_3 (SEQ ID NO: 431)	16E10_VH_3 (SEQ ID NO: 424)	Деиммунизированная консервативно гуманизированная переменная область легкой цепи; деиммунизированная консервативно гуманизированная переменная область тяжелой цепи
16E10_VL_4 (SEQ ID NO: 432)	16E10_VH_4 (SEQ ID NO: 425)	Деиммунизированная гуманизированная переменная область легкой цепи; деиммунизированная гуманизированная переменная область тяжелой цепи
16E10_VL_5 (SEQ ID NO: 433)	16E10_VH_3 (SEQ ID NO: 424)	Деиммунизированная консервативно гуманизированная переменная область легкой цепи с пониженным риском; деиммунизированная консервативно гуманизированная переменная область тяжелой цепи
16E10_VL_6 (SEQ ID NO: 434)	16E10_VH_4 (SEQ ID NO: 425)	Деиммунизированная гуманизированная переменная область легкой цепи с пониженным риском; деиммунизированная гуманизированная переменная область тяжелой цепи
16E10_VL_3 (SEQ ID NO: 431)	16E10_VH_5 (SEQ ID NO: 426)	Деиммунизированная консервативно гуманизированная переменная область легкой цепи; деиммунизированная консервативно гуманизированная переменная область тяжелой цепи с пониженным риском
16E10_VL_4 (SEQ ID NO: 432)	16E10_VH_6 (SEQ ID NO: 427)	Деиммунизированная гуманизированная переменная область легкой цепи; деиммунизированная гуманизированная переменная область тяжелой цепи с пониженным риском
16E10_VL_5 (SEQ ID NO: 433)	16E10_VH_5 (SEQ ID NO: 426)	Деиммунизированная консервативно гуманизированная переменная область легкой цепи с пониженным риском; деиммунизированная консервативно гуманизированная переменная область тяжелой цепи с пониженным риском
16E10_VL_6 (SEQ ID NO: 434)	16E10_VH_6 (SEQ ID NO: 427)	Деиммунизированная гуманизированная переменная область легкой цепи с пониженным риском; деиммунизированная гуманизированная переменная область тяжелой цепи с пониженным риском

В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий от 1 до 30 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 10 или более) добавлений, делеций или замен относительно антитела к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к $\alpha 11\beta 1$ содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-158, 413, 414 и 421-434, и, например, антитело или фрагмент селективно связывается с $\alpha 11\beta 1$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий

фрагмент, содержащее/содержащий от 1 до 30 добавлений, делеций или замен относительно антитела к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к $\alpha 11\beta 1$ содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-114, 413, 414 и 421-434, и, например, антитело или фрагмент селективно связывается с $\alpha 11\beta 1$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-158, 413, 414 и 421-434, и, например, антитело или фрагмент селективно связывается с $\alpha 11\beta 1$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-114, 413, 414 и 421-434, и, например, антитело или фрагмент селективно связывается с $\alpha 11\beta 1$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий от 1 до 90 (например, от 1 до 50, например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) добавлений, делеций или замен относительно антитела к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 159-206 и 415-420, и, например, антитело или фрагмент селективно связывается с $\alpha 11\beta 1$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной

из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 159-206 и 415-420, и, например, антитело или фрагмент селективно связывается с $\alpha 1\beta 1$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело или его фрагмент, которое/который селективно связывается с $\alpha 1\beta 1$, где антитело или фрагмент содержит одну или несколько последовательностей CDR, представленных в перечне примеров последовательностей в настоящем описании. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или его фрагмент содержит один или несколько CDR из представленных в SEQ ID NO: 103-114. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело или его фрагмент, которое/который селективно связывается с $\alpha 1\beta 1$, где антитело или фрагмент содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична одному или нескольким CDR из представленных в SEQ ID NO: 103-114. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или фрагмент содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична одной из SEQ ID NO: 103-114, где антитело содержит один или несколько CDR, представленных в одной из SEQ ID NO: 103-114. Например, антитело или фрагмент содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 103, где антитело содержит один или несколько CDR (например, 1, 2 или 3 CDR), представленных в SEQ ID NO: 103.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело или его фрагмент, которое/который селективно связывается с $\alpha 1\beta 1$, где антитело или фрагмент содержит одну или несколько последовательностей CDR, представленных в перечне примеров последовательностей в настоящем описании. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или фрагмент содержит один или несколько CDR из представленных в SEQ ID NO: 103-207, 209, 211, 213, 216, 218, 220, 223, 225, 228, 233, 234, 236, 240, 241, 245, 247, 253, 255, 257, 259, 261, 265, 267, 269, 271, 275, 277, 279, 281, 283, 287, 289, 291, 293, 296, 300, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 325, 327, 329, 334,

336, 338, 340, 342, 344, 348, 351, 353, 355, 358, 360, 361, 364, 366, 368, 369, 374, 376, 377, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 387, 389, 392, 393, 396, 398, 400, 402, 405, 408, 411, или 413-435. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело или его фрагмент, которое/который селективно связывается с $\alpha 11\beta 1$, где антитело или фрагмент содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична одному или нескольким CDR из представленных в SEQ ID NO: 103-207, 209, 211, 213, 216, 218, 220, 223, 225, 228, 233, 234, 236, 240, 241, 245, 247, 253, 255, 257, 259, 261, 265, 267, 269, 271, 275, 277, 279, 281, 283, 287, 289, 291, 293, 296, 300, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 325, 327, 329, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 348, 351, 353, 355, 358, 360, 361, 364, 366, 368, 369, 374, 376, 377, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 387, 389, 392, 393, 396, 398, 400, 402, 405, 408, 411 или 413-435. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или фрагмент содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична одной из SEQ ID NO: 103-207, 209, 211, 213, 216, 218, 220, 223, 225, 228, 233, 234, 236, 240, 241, 245, 247, 253, 255, 257, 259, 261, 265, 267, 269, 271, 275, 277, 279, 281, 283, 287, 289, 291, 293, 296, 300, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 325, 327, 329, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 348, 351, 353, 355, 358, 360, 361, 364, 366, 368, 369, 374, 376, 377, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 387, 389, 392, 393, 396, 398, 400, 402, 405, 408, 411 или 413-435, где антитело содержит один или несколько CDR, представленных в одной из SEQ ID NO: 103-207, 209, 211, 213, 216, 218, 220, 223, 225, 228, 233, 234, 236, 240, 241, 245, 247, 253, 255, 257, 259, 261, 265, 267, 269, 271, 275, 277, 279, 281, 283, 287, 289, 291, 293, 296, 300, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 325, 327, 329, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 348, 351, 353, 355, 358, 360, 361, 364, 366, 368, 369, 374, 376, 377, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 387, 389, 392, 393, 396, 398, 400, 402, 405, 408, 411 или 413-435. Например, антитело или фрагмент содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 103, где антитело содержит один или несколько CDR (например, 1, 2 или 3 CDR), представленных в SEQ ID NO:103.

В настоящем описании представлены, среди прочего, способы создания антитела к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающего фрагмента. Методы создания антител известны в данной области. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложены способы получения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, включающие культивирование клетки-хозяина, которая содержит нуклеиновую кислоту, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 1-102, в условиях, пригодных для экспрессии антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

Примеры нуклеотидных последовательностей

В настоящем описании представлены нуклеотидные последовательности, кодирующие одну/один или несколько тяжелых цепей, переменных доменов тяжелых цепей, каркасных участков тяжелых цепей, CDR тяжелых цепей, константных доменов тяжелых цепей, легких цепей, переменных доменов легких цепей, каркасных участков легких цепей, CDR легких цепей, константных доменов легких цепей или других иммуноглобулинподобных последовательностей, антител или связывающих молекул, указанных в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения указанные нуклеотидные последовательности могут находиться в векторе. В некоторых вариантах осуществления изобретения указанные нуклеотидные последовательности могут находиться в геноме клетки, например, клетке индивидуума, нуждающегося в лечении, или клетке, предназначенной для производства антитела, например, клетке млекопитающего, предназначенной для производства антитела.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложена нуклеиновая кислота, содержащая нуклеотидную последовательность, которая кодирует антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-206. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложена нуклеиновая кислота, содержащая нуклеотидную последовательность, которая кодирует антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий аминокислотную

последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-114. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложена нуклеиновая кислота, содержащая нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 1-102. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложен вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, которая содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 1-102. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложена клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту, которая содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 1-102. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложен вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, которая содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 1-102.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложена нуклеиновая кислота, содержащая нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична нуклеотидной последовательности, выбранной из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 1-102.

Измерение взаимодействий антител и $\alpha 11\beta 1$

Способность антител, указанных в описании, связываться с $\alpha 11\beta 1$ можно измерять с помощью методов, известных в данной области, например, одного из следующих методов: BIACORE-анализ, твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), рентгеновская кристаллография, анализ последовательности и сканирующий мутагенез. Связывающее взаимодействие антитела и $\alpha 11\beta 1$ можно анализировать с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR). SPR или анализ биомолекулярных взаимодействий (BIA) позволяет обнаруживать биоспецифические взаимодействия в режиме реального времени без мечения какой-либо из взаимодействующих субстанций. Изменения массы на связывающей поверхности (показатель имеющего место связывания) BIA-чипа приводят к изменениям показателя преломления света вблизи поверхности.

Изменения в преломлении генерируют поддающийся обнаружению сигнал, который измеряют в качестве показателя реакций в реальном времени между биологическими молекулами. Методы, основанные на применении SPR, описаны, например, в патенте США № 5641640; у Raether Surface Plasmons Springer Verlag, 1988; Sjolander и Urbaniczky Anal. Chem. 63, 1991, сс. 2338-2345; Szabo и др., Curr. Opin. Struct. Biol. 5, 1995, сс. 699-705 и в онлайн-ресурсах, предоставляемых фирмой BIAcore International AB (Уппсала, Швеция). Кроме того, можно применять анализ KinExA® (кинетический анализ исключения), доступный от фирмы Sapidyne Instruments (Бойсе, шт. Айдахо).

10 Информацию, полученную с помощью SPR, можно использовать для точного и количественного измерения константы равновесия реакции диссоциации (K_D) и кинетических параметров, включая K_{on} и K_{off} , характеризующих связывание антитела с $\alpha 11\beta 1$. Указанные данные можно применять для сравнения различных молекул. Информацию, полученную с
15 помощью SPR, можно использовать также для оценки взаимосвязей между структурой и активностью (SAR). Можно идентифицировать варианты аминокислот в данных положениях, которые коррелируют с конкретными параметрами связывания, например, с высокой аффинностью.

В конкретных вариантах осуществления изобретения антитело, указанное в
20 настоящем описании, характеризуется высокой аффинностью связывания $\alpha 11\beta 1$. В различных вариантах осуществления изобретения K_D антитела, указанного в настоящем описании, в отношении $\alpha 11\beta 1$ составляет менее чем примерно 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} , 10^{-14} или 10^{-15} М. В конкретных вариантах осуществления изобретения K_D антитела, указанного в настоящем
25 описании, в отношении $\alpha 11\beta 1$ составляет от 0,001 до 1 нМ, например, 0,001 нМ, 0,005 нМ, 0,01 нМ, 0,05 нМ, 0,1 нМ, 0,5 нМ или 1 нМ.

Способы лечения

В некоторых вариантах осуществления изобретения одно или несколько антител к $\alpha 11\beta 1$, указанных в настоящем описании, применяют в способе
30 лечения одного или нескольких нарушений, указанных в настоящем описании, например, одного или нескольких фиброзных нарушений и/или одного или несколько типов рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает введение индивидууму, который нуждается в этом, в

терапевтически эффективном количестве антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, указанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения фиброзное нарушение представляет собой или включает идиопатический легочный фиброз (IPF), хроническое заболевание почек, диабетическую кардиомиопатию, первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный цирроз (PBC), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD/NASH), болезнь Крона, язвенный колит или системный склероз. В некоторых вариантах осуществления изобретения фиброзное нарушение представляет собой или включает фиброз предсердий, эндомикардиальный фиброз, артрофиброз, фиброз средостения, миелофиброз, прогрессирующий массивный фиброз, забрюшинный фиброз или фиброз скелетных мышц.

В некоторых вариантах осуществления изобретения одно или несколько антител к $\alpha 11\beta 1$, указанных в настоящем описании, применяют в способе лечения рака, где рак представляет собой один или несколько из следующих типов рака: плоскоклеточные саркомы головы и шеи, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, немелкоклеточный рак легкого, карцинома коры надпочечников, острый миелоидный лейкоз, уротелиальная карцинома мочевого пузыря, инвазивная карцинома молочной железы, плоскоклеточная карцинома шейки матки, холангиокарцинома, колоректальная аденокарцинома, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, аденокарцинома пищевода, мультиформная глиобластома, гепатоцеллюлярная карцинома печени, аденокарцинома легкого, плоскоклеточная карцинома легкого, меланома кожи, мезотелиома, серозная цистаденокарцинома яичников, феохромоцитомы и параганглиомы, аденокарцинома предстательной железы, саркома, аденокарцинома желудка, опухоли половых клеток яичек, тимомы, карцинома щитовидной железы, карцинома эндометрия тела матки, карциносаркома матки, увеальная меланома, ренальная светлоклеточная карцинома почки, хромофобный рак почки, и ренальная папиллярно-клеточная карцинома почки.

30 Комбинированная терапия

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$, указанное в настоящем описании, вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, такими как

химиотерапевтический агент или онколитический терапевтический агент.

Понятие «комбинированная терапия» в контексте настоящего описания относится к таким ситуациям, в которых два или большее количество различных фармацевтических агентов вводят с использованием перекрывающихся режимов, в результате индивидуум одновременно подвергается воздействию обоих агентов. При применении в комбинированной терапии два или большее количество различных агентов можно вводить одновременно или по отдельности. Введение в комбинации может включать одновременное введение двух или большего количества агентов в одной и той же лекарственной форме, одновременное введение в различных лекарственных формах и отдельное введение. Это означает, что два или большее количество агентов можно включать вместе в одну и ту же лекарственную форму и вводить одновременно. Альтернативно этому, два или большее количество агентов можно вводить одновременно, при этом агенты находятся в различных препаративных формах. В качестве другой альтернативы, первый агент можно вводить непосредственно после одного или нескольких дополнительных агентов. В протоколе введения по отдельности два или большее количество агентов можно вводить с интервалом в несколько минут, или с интервалом в несколько часов, или с интервалом в несколько дней.

В контексте настоящего описания понятие «химиотерапевтический агент» или «онколитический терапевтический агент» (например, противораковое лекарственное средство, например, противораковая терапия, например, терапия на основе иммунных клеток) имеет общепринятое в данной области значение, относящееся к одному или нескольким проапоптозным, цитостатическим и/или цитотоксическим агентам и/или гормональным агентам, например, конкретно включая агенты, используемые и/или рекомендуемые для использования при лечении одного или нескольких заболеваний, нарушений или состояний, связанных с нежелательной пролиферацией клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения химиотерапевтический агент и/или онколитический агент может представлять собой или включать соединения платины (например, цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин), алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, ифосфамид, хлорамбуцил, горчиный газ, тиотепа, мелфалан, бусульфан, прокарбазин, стрептозоцин, темозоломид, дакарбазин и

бендамустин), противоопухолевые антибиотики (например, даунорубицин, доксорубицин, идарубицин, эпирубицин, митоксантрон, блеомицин, митомицин С, пликамицин и дактиномицин), таксаны (например, паклитаксел и доцетаксел), антиметаболиты (например, 5-фторурацил, цитарабин, преметрексед, тиогуанин, флосуридин, капецитабин и метотрексат), аналоги нуклеозидов (например, флударабин, клофарабин, кладрибин, пентостатин и неларабин), ингибиторы топоизомеразы (например, топотекан и иринотекан), гипометилирующие агенты (например, азацитидин и децитабин), ингибиторы протеосом (например, бортезомиб), эпиподофиллотоксины (например, этопозид и тенипозид), ингибиторы синтеза ДНК (например, гидроксимочевина), алкалоиды барвинка (например, викристин, виндезин, винорелбин и винбластин), ингибиторы тирозинкиназы (например, иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, сорафениб и сунитиниб), нитрозомочевины (например, кармустин, фотемустин и ломустин), гексаметилмеламин, митотан, ингибиторы ангиогенеза (например, талидомид и леналидомид), стероиды (например, преднизон, дексаметазон и преднизолон), гормональные агенты (например, тамоксифен, ралоксифен, лейпролид, бикалуатмид, гранисетрон и флутамид), ингибиторы ароматазы (например, летрозол и анастрозол), триоксид мышьяка, третиноин, неселективные ингибиторы циклооксигеназы (например, нестероидные противовоспалительные средства, салицилаты, аспирин, пироксикам, ибупрофен, индометацин, напросин, диклофенак, толметин, кетопрофен, набуметон и оксапрозин), селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) или любую их комбинацию.

В конкретных вариантах осуществления изобретения химиотерапевтические агенты и/или онколитические терапевтические агенты для противоракового лечения включают биологические агенты, такие как инфильтрующие опухоль лимфоциты, CAR-T-клетки, антитела, антигены, терапевтические вакцины (например, созданные из собственных опухолевых клеток пациента или других субстанций, таких как антигены, которые продуцируются некоторыми опухолями), иммуномодуляторы (например, цитокины, например, иммуномодулирующие лекарственные средства или модификаторы биологического ответа), ингибиторы контрольных точек или другие иммунологические агенты. В конкретных вариантах осуществления

изобретения иммунологические агенты включают иммуноглобулины, иммуностимуляторы (например, бактериальные вакцины, колониестимулирующие факторы, интерфероны, интерлейкины, терапевтические вакцины, комбинации вакцин, вирусные вакцины) и/или иммунодепрессанты (например, ингибиторы кальциневрина, ингибиторы интерлейкина, ингибиторы TNF-альфа). В конкретных вариантах осуществления изобретения гормональные агенты включают агенты для антиандрогенной терапии (например, кетоконазол, абиратерон, TAK-700, ТОК-001, бикалутамид, нилутамид, флутамид, энзалутамид, ARN-509).

10 Дополнительные химиотерапевтические агенты и/или онколитические терапевтические агенты включают терапевтические средства, мишенью которых являются иммунные контрольные точки (например, пембролизумаб, пеколимумаб, ниволумаб, ипилимумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, тремелиумаб или цемиплимаб), другие моноклональные антитела (например, ритуксимаб, цетуксимаб, панетумумаб, тозитумомаб, трастузумаб, алемтузумаб, гемтузумаб озогамин, бевацизумаб, катумаксомаб, деносумаб, обинутузумаб, офатумумаб, рамуцирумаб, пертузумаб, нимотузумаб, ламбролизумаб, пидилизумаб, силтуксимаб, BMS-936559, RG7446/MPDL3280A, MEDI4736), конъюгаты антител - лекарственное средство (например, брентуксимаб ведотин (ADCETRIS®, фирма Seattle Genetics); адо-трастузумаб эмтазин (KADCYLA®, фирма Roche); гемтузумаб озогамин (фирма Wyeth); CMC-544; SAR3419; CDX-011; PSMA-ADC; BT-062; и IMGN901 (см., например, Sassoon и др., Methods Mol. Biol. 1045, 2013, сс. 1-27; Bouchard и др., Bioorganic Med. Chem. Lett. 24, 2014, сс. 5357-5363), или любые их комбинации.

25 В некоторых вариантах осуществления изобретения совместное введение антитела к $\alpha 11\beta 1$ и дополнительного терапевтического агента приводит к более успешному лечению рака по сравнению с индивидуальным применением либо антитела к $\alpha 11\beta 1$, либо дополнительного терапевтического агента. Различие между совместным действием и индивидуальным действием каждого агента может представлять собой статистически значимое различие. В некоторых вариантах осуществления изобретения совместное действие может представлять собой синергетическое действие. В некоторых вариантах осуществления изобретения совместное действие антитела к $\alpha 11\beta 1$ и дополнительного

терапевтического агента позволяет вводить дополнительный терапевтический агент в пониженной дозе, с использованием меньшего количества доз и/или с меньшей частотой введения доз по сравнению со стандартным режимом дозирования, например, утвержденным режимом дозирования дополнительного терапевтического средства.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способы лечения, представленные в настоящем описании, осуществляют применительно к индивидуумам, для которых другие методы лечения этого заболевания оказались безуспешными или имели меньший успех в лечении с использованием других средств. Кроме того, способы лечения, представленные в настоящем описании, можно осуществлять в сочетании с одним или несколькими дополнительными методами лечения медицинского состояния. Например, способ может включать применение противоракового режима, например, немиелоаблативной химиотерапии, хирургического вмешательства, гормональной терапии и/или облучения, до, практически одновременно или после введения указанного в настоящем описании антитела к $\alpha 11\beta 1$ или содержащей его композиции.

Препаративные формы и введение

В различных вариантах осуществления изобретения антитело, указанное в настоящем описании, можно включать в фармацевтическую композицию. Указанную фармацевтическую композицию можно применять, например, для предупреждения и/или лечения заболеваний, например, фиброзных нарушений. Фармацевтические композиции можно приготавливать с помощью методов, известных специалистам в данной области (например, описанных в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-ое изд., под ред. Alfonso R. Gennaro, изд-во Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985).

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию можно приготавливать с включением фармацевтически приемлемого носителя или эксципиента. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают (но не ограничиваясь только ими) любые и все растворители, дисперсионные среды, материалы для нанесения покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, регулирующие изотоничность и замедляющие абсорбцию агенты и т.п., которые являются физиологически совместимыми. Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут

включать фармацевтически приемлемую соль, например, кислотно-аддитивную соль или соль присоединения основания.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композицию, которая включает антитело, представленное в настоящем описании, например, 5 стерильную препаративную форму для инъекции, можно приготавливать в соответствии с общепринятой фармацевтической практикой с использованием дистиллированной воды для инъекции в качестве наполнителя. Например, физиологический раствор или изотонический раствор, содержащий глюкозу и другие добавки, такие как D-сорбит, D-маннозу, D-маннит и хлорид натрия, 10 можно применять в качестве водного раствора для инъекции, необязательно в сочетании с приемлемым солюбилизатором, таким, например, как спирт, такой как этанол, и/или многоатомный спирт, такой как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, и/или неионогенным поверхностно-активным веществом, таким как polysorbate 80™ или HCO-50.

15 Как указано в настоящем описании, фармацевтическая композиция может находиться в любой форме, известной в данной области. Указанные формы включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, растворы для инъекций и инфузий), дисперсии или суспензии, таблетки, пилюли, порошки, липосомы и 20 суппозитории.

Выбор или использование любой конкретной формы может зависеть, в частности, от предполагаемого пути введения и терапевтического применения. Например, композиции, содержащие композицию, предназначенную для системного или местной введения, могут иметь форму инъекционных или 25 инфузионных растворов. Соответственно, композиции можно приготавливать для введения парентеральным путем (например, внутривенно, подкожно, внутривенно или внутримышечно). В контексте настоящего описания парентеральное введение относится к путям введения, отличным от энтерального и местного применения, как правило, с помощью инъекции, и они 30 включают (но не ограничиваясь только ими) внутривенные, интраназальные, внутриглазные, легочные, внутримышечные, внутриартериальные, подбололочные, внутрикапсульные, внутриглазные, внутрисердечные, внутрикожные, внутрилегочные, внутрибрюшинные, транстрахеальные,

подкожные, субкутикулярные, внутрисуставные, субкапсульные, субарахноидальные, внутриспинальные, эпидуральные, внутримозговые, внутричерепные, внутрисердечные и внутрикостные инъекции и инфузии.

5 Путь введения может быть парентеральным, например, введение путем инъекции, трансназальное введение, транспульмональное введение или чрескожное введение. Введение может быть системным или местным с помощью внутривенной инъекции, внутримышечной инъекции, внутрибрюшинной инъекции или подкожной инъекции.

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно готовить в виде раствора, микроэмульсии, дисперсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, пригодной для стабильного хранения при высокой концентрации. Стерильные растворы для инъекций можно готовить путем включения
15 композиции, указанной в настоящем описании, в требуемом количестве в соответствующий растворитель с одним ингредиентом или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрацией. Как правило, дисперсии получают путем введения композиции, указанной в настоящем описании, в стерильный носитель, который
20 содержит основную дисперсионную среду и требуемые другие ингредиенты из числа перечисленных выше. В случае стерильных порошков, предназначенных для приготовления стерильных растворов для инъекций, методы получения включают вакуумную сушку и сублимационную сушку, которые позволяют получать порошок композиции, указанной в настоящем описании, плюс любой
25 дополнительный требуемый ингредиент (см. ниже) из его предварительно стерилизованного фильтрацией раствора. Надлежащую текучесть раствора можно поддерживать, например, с помощью покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и с помощью поверхностно-активных веществ. Для достижения пролонгированной абсорбции
30 инъекцируемых композиций можно включать в композицию реагент, замедляющий абсорбцию, например, моностеараты и желатин.

Фармацевтическую композицию можно вводить парентерально в форме инъекцируемой композиции, содержащей стерильный раствор или суспензию в воде или другой фармацевтически приемлемой жидкости. Например,

фармацевтическую композицию можно приготавливать путем соответствующего объединения терапевтической молекулы с фармацевтически приемлемыми наполнителями или средами, такими как стерильная вода и физиологический раствор, растительное масло, эмульгатор, суспендирующий агент, поверхностно-активное вещество, стабилизатор, корригент, разбавитель, наполнитель, консервант, связующее вещество, с последующим смешиванием с получением стандартной дозы лекарственного средства, требуемой для общепринятой фармацевтической практики. Количество действующего вещества, включенного в фармацевтический препарат, должно быть таким, чтобы обеспечивать соответствующую дозу в указанном диапазоне. Примеры маслянистых жидкостей включают (но не ограничиваясь только ими) кунжутное масло и соевое масло и их можно объединять с бензилбензоатом или бензиловым спиртом в качестве солюбилизующего агента. Другими субстанциями, которые можно включать, являются буфер, такой как фосфатный буфер или натрий-ацетатный буфер, успокаивающее средство, такое как гидрохлорид прокаина, стабилизатор, такой как бензиловый спирт или фенол, и антиоксидант. Предназначенную для инъекцию форму можно упаковывать в приемлемую ампулу.

В различных вариантах осуществления изобретения подкожное введение можно осуществлять с помощью устройства, такого как шприц, предварительно заполненный шприц, автоинжектор (например, одноразовый или многоразовый), инжектор-ручка, инжектор-пластырь, переносной инжектор, шприцевой инфузионный насос для амбулаторных инъекций с наборами для подкожной инфузии или другое устройство, пригодное для подкожного введения лекарственного средства в виде антитела.

В системе для инъекции, представленной в настоящем описании, можно применять устройство в виде ручки, описанное в патенте США № 5308341. Устройства в виде ручки (шприц-ручка), которые наиболее часто используют для самостоятельного введения инсулина пациенты с диабетом, хорошо известны в данной области. Такие устройства могут содержать по меньшей мере одну инъекционную иглу (например, иглу 31 калибра длиной примерно 5-8 мм), они обычно предварительно заполнены одной или несколькими терапевтическими стандартными дозами терапевтического раствора и их можно применять для быстрого введения индивидууму раствора с минимально

возможной болью. Одна ручка для доставки лекарственных средств включает держатель для флакона, в котором можно закреплять флакон с терапевтическим или другим лекарственным средством. Ручка может представлять собой полностью механическое устройство или может быть объединена с электронной схемой для точной установки и/или указания дозы лекарственного средства, вводимой пользователю (см., например, патент США № 6192891). В некоторых вариантах осуществления изобретения игла в устройстве в виде ручки является одноразовой, и в комплект входят одна или несколько одноразовых сменных игл. Устройства в виде ручки, пригодные для введения любой из представленных в настоящем описании композиций, описаны также, например, в патентах США №№ 6277099; 6200296 и 6146361, описание каждого из которых в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылки. Устройство в виде ручки на основе микроигл описано, например, в патенте США № 7556615, описание которого в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылки (см. также описание устройства в виде прецизионного инжектора-ручки (PPI), MOLLY™, которое производится фирмой Scandinavian Health Ltd.).

В некоторых вариантах осуществления изобретения композицию, представленную в настоящем описании, можно вводить индивидууму с терапевтической целью путем местной обработки. В контексте настоящего описания понятие «местная обработка» или «местная доставка» может относиться к доставке, не относящейся к реальной транспортировке композиции или агента к требуемой ткани- или области-мишени через сосудистую систему. Например, композицию можно доставлять путем инъекции или имплантации композиции или агента или путем инъекции или имплантации устройства, содержащего композицию или агент. В конкретных вариантах осуществления изобретения после местного введения в непосредственной близости от ткани- или области-мишени композиция или агент или один из их компонентов может диффундировать к требуемой ткани- или области-мишени, которая не представляет собой область введения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композицию можно готовить для хранения при температуре ниже 0°C (например, -20°C или -80°C). В некоторых вариантах осуществления изобретения композицию можно готовить для хранения в течение вплоть до 2 лет (например, один месяц,

два месяца, три месяца, четыре месяца, пять месяцев, шесть месяцев, семь месяцев, восемь месяцев, девять месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 год, 1,5 года или 2 года) при 2-8°C (например, 4°C). Так, в некоторых вариантах осуществления изобретения композиции, представленные в настоящем описании, хранят в течение по меньшей мере 1 года при 2-8°C (например, 4°C).

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию можно приготавливать в виде раствора. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию можно приготавливать, например, в виде забуференного раствора с концентрацией, пригодной для хранения при 2-8°C (например, 4°C).

Композиции, включающие одно или несколько антител, представленных в настоящем описании, можно приготавливать в виде иммунолипосомной композиции. Такие препаративные формы можно приготавливать методами, известными в данной области. Липосомы с удлинённым временем циркуляции описаны, например, в патенте США № 5013556.

В конкретных вариантах осуществления изобретения композиции можно приготавливать с носителем, который может защищать соединение от быстрого высвобождения, например, в виде препаративной формы с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микрокапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфир и полимолочная кислота. В данной области известно много методов приготовления таких препаративных форм (см., например, J. R. Robinson «Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems», изд-во Marcel Dekker, Inc., New York, 1978).

В некоторых вариантах осуществления изобретения для осуществления введения антитела, представленного в настоящем описании, используют введение индивидууму нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело. Нуклеиновые кислоты, которые кодируют терапевтическое антитело, представленное в настоящем описании, можно включать в генную конструкцию, предназначенную для применения в качестве компонента протокола генной терапии для доставки нуклеиновых кислот, которые можно применять для экспрессии и выработки антитела внутри клеток. Конструкции для экспрессии

таких компонентов можно вводить с использованием любого терапевтически эффективного носителя, например, любой препаративной формы или композиции, которая может осуществлять эффективную доставку компонента гена в клетки *in vivo*. Подходы включают инсерцию гена индивидуума в вирусные векторы, включая рекомбинантные ретровирусы, аденовирус, аденоассоциированный вирус, лентивирус и вирус простого герпеса-1 (HSV-1), или рекомбинантные бактериальные или эукариотические плазмиды. Вирусными векторами можно трансфектировать клетки непосредственно; плазмидную ДНК можно доставлять с помощью, например, катионных липосом (липофектин) или дериватизированных конъюгатов полилизина, грамицидина S, искусственных вирусных оболочек или других подобных внутриклеточных носителей, а также с помощью прямой инъекции генной конструкции или осаждения СаРО4 (см., например, WO 04/060407). Примеры приемлемых ретровирусов включают рLJ, рZIP, рWE и рEM, известные специалистам в данной области (см., например, Eglitis и др., Science 230, 1985, сс. 1395-1398; Danos и Mulligan Proc Natl Acad Sci USA 85, 1988, сс. 6460-6464; Wilson и др., Proc Natl Acad Sci USA 85, 1988, сс. 3014-3018; Armentano и др., Proc Natl Acad Sci USA 87, 1990, сс. 6141-6145; Huber и др., Proc Natl Acad Sci USA 88, 1991, сс. 8039-8043; Ferry и др., Proc Natl Acad Sci USA 88, 1991, сс. 8377-8381; Chowdhury и др., Science 254, 1991, сс. 1802-1805; van Beusechem и др., Proc Natl Acad Sci USA 89, 1992, сс. 7640-7644; Кау и др., Human Gene Therapy 3, 1992, сс. 641-647; Dai и др., Proc Natl Acad Sci USA 89, 1992, сс. 10892-10895; Hwu и др., J Immunol 150, 1993, сс. 4104-4115; патенты США №№ 4868116 и 4980286; и публикации PCT №№ WO 89/07136, WO 89/02468, WO89/05345 и WO 92/07573). В другой системе вирусной доставки генов используют аденовирусные векторы (см., например, Berkner и др., BioTechniques 6, 1988, с. 616; Rosenfeld и др., Science 252, 1991, сс. 431-434 и Rosenfeld и др., Cell 68, 1992, сс. 143-155). Приемлемые аденовирусные векторы, которые имеют происхождение из аденовирусного штамма Ad типа 5 dl324 или других штаммов аденовирусов (например, Ad2, Ad3, Ad7 и т.д.), хорошо известны специалистам в данной области. Еще в одной вирусной векторной системе, которую можно применять для доставки требуемого гена, используют аденоассоциированный вирус (AAV) (см., например, Flotte и др., Am

J Respir Cell Mol Biol 7, 1992, сс. 349-356; Samulski и др., J Virol 63, 1989, сс. 3822-3828 и McLaughlin и др., J Virol 62, 1989, сс. 1963-1973).

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции, представленные в настоящем описании, находятся в виде стандартной лекарственной формы, причем стандартную лекарственную форму можно 5 применять для самостоятельного введения. Указанная стандартная лекарственная форма может находиться в контейнере, как правило, например, флаконе, картридже, предварительно заполненном шприце или одноразовой ручке. Можно использовать также дозатор, такой как дозирующее устройство, 10 описанное в патенте США № 6302855, например, с инъекционной системой, указанной в настоящем описании.

Доза композиции, указанной в настоящем описании, приемлемая в качестве дозы, которую можно применять для лечения или предупреждения нарушения у индивидуума, может зависеть от различных факторов, включая, например, 15 возраст, пол и вес тела индивидуума, подлежащего лечению, и конкретное применяемое ингибирующее соединение. Например, для лечения индивидуума с фиброзным нарушением может потребоваться доза одной композиции, включающей антитело, указанное в настоящем описании, отличная от дозы другой препаративной формы этого антитела. Другие факторы, влияющие на 20 дозу, вводимую индивидууму, включают, например, тип или серьезность нарушения. Другие факторы могут включать, например, другие медицинские нарушения, одновременно или ранее встречающиеся у индивидуума, общее состояние здоровья индивидуума, генетическую предрасположенность индивидуума, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию 25 лекарственных средств и любые другие дополнительные терапевтические средства, которые вводят индивидууму. Также должно быть очевидно, что конкретную дозировку и режим лечения для любого конкретного индивидуума можно корректировать на основе рекомендации лечащего врача.

Композицию, указанную в настоящем описании, можно вводить в 30 фиксированной дозе или в дозе в миллиграммах на килограмм (мг/кг). В некоторых вариантах осуществления изобретения дозу можно выбирать также для уменьшения или предотвращения образования антител или других иммунных реакций хозяина против одной или нескольких антигенсвязывающих

молекул в композиции. Примеры доз антитела, например, композиции, указанной в настоящем описании, включают, например, от 0,0001 до 100 мг/кг, от 0,01 до 5 мг/кг, 1-1000 мг/кг, 1-100 мг/кг, 0,5-50 мг/кг, 0,1-100 мг/кг, 0,5-25 мг/кг, 1-20 мг/кг и 1-10 мг/кг веса тела индивидуума. Например, доза может

5 составлять 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг, 2,0 мг/кг, 3,0 мг/кг, 4,0 мг/кг, 5,0 мг/кг, 10 мг/кг или 20 мг/кг веса тела или находиться в диапазоне 1-20 мг/кг веса тела. Примерный режим лечения предусматривает введение один раз в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели, один раз

10 каждые четыре недели, один раз в месяц, один раз каждые 3 месяца или один раз каждые 3-6 месяцев, или с коротким интервалом введения в начале (например, от одного раза в неделю до одного раза каждые три недели), а затем позднее с более длительным интервалом (например, от одного раза в месяц или одного

раза каждые 3-6 месяцев).

Фармацевтический раствор может включать в терапевтически эффективном

15 количестве композицию, указанную в настоящем описании. Такие эффективные количества может легко определять обычный специалист в данной области на основе, в частности, действия вводимой композиции или комбинированного действия композиции и одного или нескольких дополнительных действующих

20 веществ, если применяют более одного агента. Терапевтически эффективное количество композиции, указанной в настоящем описании, может также варьироваться в зависимости от таких факторов, как состояние заболевания, возраст, пол и вес индивидуума, а также способность композиции (и одного или

нескольких дополнительных действующих веществ) вызывать желаемый ответ у индивидуума, например, улучшение по меньшей мере одного параметра

25 состояния, например, улучшение по меньшей мере одного симптома фиброзного нарушения. Например, терапевтически эффективное количество композиции, указанной в настоящем описании, может ингибировать (уменьшать серьезность или устранять возникновение) и/или предупреждать конкретное нарушение

и/или любой из симптомов конкретного нарушения, известного в данной области или указанного в настоящем описании. Терапевтически эффективным

30 количеством также является такое количество, при применении которого любые токсические или вредные действия композиции перевешиваются терапевтически полезными действиями.

Пригодные для человека дозы любой из указанных в настоящем описании композиций можно дополнительно оценивать, например, в исследованиях с эскалацией дозы фазы I (см., например, van Gorp и др., Am J Transplantation 8(8), 2008, сс. 1711-1718; Hanouska и др., Clin Cancer Res 13(2, часть 1), 2007, сс. 523-531 и Hetherington и др., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 50(10), 2006, сс. 3499-3500).

Токсичность и терапевтическую эффективность композиций можно определить с помощью известных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных (например, на животных моделях любого из фиброзных нарушений, указанных в настоящем описании). Указанные процедуры можно применять, например, для определения LD₅₀ (дозы, смертельной для 50% популяции) и ED₅₀ (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим действиями представляет собой терапевтический индекс и его можно выразить как отношение LD₅₀/ED₅₀. Предпочтительной является указанная в настоящем описании композиция, имеющая высокий терапевтический индекс. Хотя можно использовать композиции, которые обладают токсичными побочными действиями, при этом следует проявлять осторожность при разработке системы доставки, которая нацеливает такие соединения на участок пораженной ткани и сводит к минимуму потенциальное повреждение здоровых клеток и, таким образом, снижать побочные действия.

Специалистам в данной области должно быть очевидно, что данные, полученные с помощью анализов клеточных культур и опытов на животных можно применять для определения диапазона доз, которые можно применять на людях. Соответствующие дозы композиций, указанных в настоящем описании, как правило, находятся в пределах диапазона циркулирующих концентраций композиций, который включает ED₅₀, с низкой токсичностью или без нее. Дозировка может варьироваться в пределах этого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения. Для композиции, указанной в настоящем описании, терапевтически эффективную дозу можно первоначально оценивать на основе анализов клеточных культур. Дозу можно определять на животных моделях, как необходимую для достижения диапазона концентраций в циркулирующей плазме, который включает IC₅₀ (т.е.

концентрацию антитела, при которой достигается полумаксимальное ингибирование симптомов), по данным, полученным на культуре клеток. Указанную информацию можно использовать для более точного определения пригодных для людей доз. Уровни в плазме можно измерять, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. В некоторых вариантах осуществления изобретения, например, если требуется местное нанесение (например, для обработки глаза или сустава), то культуру клеток или моделирование на животных можно использовать для определения дозы, необходимой для достижения терапевтически эффективной концентрации в пределах локального участка.

Все публикации, заявки на патент и другие ссылки, упомянутые в настоящем описании, в полном объеме включены в него в качестве ссылки. Кроме того, материалы, методы и примеры носят исключительно иллюстративный характер и не предназначены для ограничения объема изобретения. Если не указано иное, то все технические и научные понятия, применяемые в контексте настоящего описания, имеют значение, общеизвестное специалисту в области, к которой относится данное изобретение. Хотя методы и материалы, аналогичные или эквивалентные указанным в настоящем описании, можно применять для воплощения на практике или при тестировании настоящего изобретения, в настоящем описании представлены приемлемые методы и материалы. Изобретение дополнительно проиллюстрировано с помощью приведенных ниже примеров. Примеры даны только с целью иллюстрации. Их не следует истолковывать как ограничивающие каким-либо образом объем или содержание изобретения.

Примеры

Методы

Создание новых антител против $\alpha 11\beta 1$

Иммунизация крыс

Крыс линии Wistar иммунизировали рекомбинантным человеческим белком $\alpha 11\beta 1$. Твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) применяли для оценки иммунного ответа на человеческие и мышьиные белки-мишени. Затем осуществляли слияние клеток (путем электрофузии) с использованием животных, у которых вырабатывался хороший иммунный ответ. Все слитые

клетки высевали в 96-луночный планшет и супернатанты подвергали скринингу с помощью ELISA в отношении растворимого человеческого и мышинового $\alpha 11\beta 1$. Позитивные клоны подвергали контр-скринингу в отношении человеческих $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$ и $\alpha 10\beta 1$. Клоны, которые специфически связывались с человеческим и мышинным $\alpha 11\beta 1$ и не связывались с $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$ и $\alpha 10\beta 1$, отбирали, субклонировали, размножали и криоконсервировали. Затем получали очищенные антитела из отобранных клонов и получали последовательности переменных доменов тяжелых и легких цепей из каждого очищенного антитела.

Иммунизация кроликов

10 Кроликов иммунизировали с использованием клеточной платформы моноклональных антител. Двух кроликов иммунизировали рекомбинантным человеческим белком $\alpha 11\beta 1$. Спленоциты из иммунизированных кроликов сортировали и отбирали с использованием человеческого $\beta 1$ для снижения количества $\beta 1$ -специфических клонов В-клеток. Затем отсортированные спленоциты культивировали в течение примерно 1 недели и супернатанты культур подвергали скринингу в отношении связывания с человеческим $\alpha 11\beta 1$. Продукты, для которых были получены лучшие результаты, секвенировали и затем кроличьи антитела получали с использованием рекомбинации в системе НЕК-клеток.

Иммунизация мышей

20 По 10 мышей из 5 различных линий иммунизировали с использованием соответствующей смеси человеческого $\alpha 11\beta 1$, мышинового $\alpha 11\beta 1$ и белка, нарушающего толерантность. С помощью ELISA оценивали титры в плазме смеси человеческого и мышинового $\alpha 11\beta 1$. Изымали подколенные, паховые и подвздошные лимфатические узлы. ELISA-позитивные гибридомы, продуцирующие антитела к человеческому/мышинному $\alpha 11\beta 1$, размножали и подвергали второму циклу скрининга в отношении человеческого и мышинового $\alpha 11\beta 1$, контрольного HIS-белка и осуществляли контр-скрининг в отношении человеческих $\alpha 11\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$ и $\alpha 10\beta 1$. Концентрация IgG в супернатанте оказалось достаточной для функционального скрининга. Отобранные гибридомы, удовлетворяющие всем критериям, клонировали и клональные гибридомы подтверждали с помощью методом ELISA в отношении человеческого и мышинового $\alpha 11\beta 1$ и впоследствии масштабировали и очищали IgG. Затем

секвенировали переменные области тяжелых и легких цепей отобранных гибридом.

Фаговая дисплейная библиотека

Для создания полностью человеческих антител к $\alpha 11\beta 1$ применяли фаговую дисплейную библиотеку. Полностью человеческие антитела к $\alpha 11\beta 1$ обнаруживали с использованием одноцепочечного переменного фрагмента (scFv) антигенсвязывающих фрагментов, экспонированных на фагах (фаговая дисплейная библиотека). Осуществляли три раунда селекции на очищенном человеческом и мышинном $\alpha 11\beta 1$ в качестве антигена, а также деселекцию в отношении $\alpha 10\beta 1$ для повышения содержания специфических в отношении $\alpha 11$ -субъединицы антител. Затем оптимальные популяции субклонировали в бактериальном растворимом экспрессионном векторе, индуцировали экспрессию рекомбинантного антитела и супернатант подвергали скринингу в отношении связывания с помощью анализов ELISA. Антитела с соответствующим профилем связывания секвенировали и затем превращали scFv-формат в IgG.

ELISA

Вносили в концентрации 0,25 мкг/мл антиген-мишень (рекомбинантный человеческий или мышинный $\alpha 11\beta 1$) в 96-луночный планшет и выдерживали в течение ночи при 4°C. Планшеты промывали (ЗФР м 0,1% Твин-20), блокировали (ЗФР с 2% БСА и 0,05% Твин-20) в течение 1 ч при комнатной температуре и инкубировали с антителом в различных концентрациях в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем планшеты промывали и инкубировали с биотинилированным антителом к кроличьему/мышинному/человеческому IgG, разведенному в соотношении 1:1000 буфером, и инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре. После промывки планшетов добавляли стрептавидин- HRP , разведенный в соотношении 1:200 буфером, и инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли раствор субстрата для ELISA Ultra TMB и планшеты инкубировали в течение 5 мин на шейкере для планшетов. Реакцию прекращали, добавляя стоп-раствор в каждую лунку, и планшеты считывали при 450 нм.

FACS

Антитело, связывающееся с СНО-К1

Инкубировали 200000 клеток (СНО-К1-клетки дикого типа или СНО-К1-клетки, экспрессирующие человеческий $\alpha 11$) с каждым антителом в требуемых концентрациях в FACS-буфере в течение 30 мин при 4°C. Затем клетки промывали FACS-буфером и инкубировали с вторичным антителом в разведении 1:100 в течение 30 мин при 4°C. Затем клетки промывали и фиксировали в 1% PFA в ЗФР в течение 20 мин при комнатной температуре; вновь промывали и считывали с использованием цитометра в FACS-буфере.

10 Антитело, связывающееся с HPF/MF

Человеческие легочные фибробласты (фирма ScienCell) культивировали в полной среде для выращивания фибробластов (фирма ScienCell) в колбах T-150 вплоть до достижения 80%-ной конфлюэнтности. Клетки промывали и собирали с использованием аккутазы. Клетки высевали в колбы T-150 из расчета 7500 клеток/см² в полную FGF-среду и культивировали в течение 72 ч. Затем клетки промывали и выращивали в среде с пониженным содержанием сыворотки в течение 24 ч. После выращивания в минимальной среде клетки обрабатывали TGF β -1 (фирма R&D Systems) в течение 72 ч. Клетки собирали с использованием аккутазы и высевали в 96-луночные планшеты с коническим дном. Клетки блокировали с помощью термически инактивированной фетальной бычьей сыворотки (фирма Gibco) в течение 30 мин при 4°C. Затем клетки инкубировали с антителами к $\alpha 11$ в дозах, указанных на каждом из чертежей, в течение 30 мин при 4°C. Антитело к человеческому $\alpha 11$ (фирма Creative BioLabs) включали в качестве положительного контроля, наряду с применяемыми в качестве отрицательных контролей IgG соответствующих изотипов. Клетки промывали дважды и инкубировали с конъюгированными с PE (фикоэритрин) вторичными антителами, специфическими для IgG-класса антител к $\alpha 11$, подлежащих тестированию, в течение 30 мин при 4°C. Клетки промывали дважды и фиксировали в 1% PFA в течение 30 мин. Связывание клеток с каждым антителом определяли с помощью цитометра FACSVerse™ (фирма Benton Dickson). Данные анализировали путем установки дискриминационного окна на отдельные клетки и определения средней геометрической интенсивности флуоресценции (gMFI) в PE-канале для каждого образца.

Поверхностный плазмонный резонанс (SPR)

Аффинность антител к человеческому $\alpha 11\beta 1$ измеряли путем анализа поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Аффинность измеряли при pH 7,6 и 25°C с помощью устройства Biacore T200. Антитело к HIS иммобилизовали на поверхности SPR-сенсора с использованием ковалентного присоединения с помощью EDC/NHS. Меченный с помощью HIS человеческий $\alpha 11\beta 1$ захватывали на сенсорной поверхности и применяли одноцикловый кинетический анализ. Тестируемое антитело в возрастающих концентрациях инъецировали в виде серий на связанный с сенсором $\alpha 11\beta 1$. Мониторинг диссоциации осуществляли в течение 1000 с. Данные, полученные для сенсорной поверхности только с антителом к HIS и с серией «пустых» инъекций, использовали для вычитания в качестве данных двойного контроля. Для оценки кинетических констант ассоциации и диссоциации данные аппроксимировали с помощью модели Ленгмюра 1:1. Аффинность (константа равновесия реакции диссоциации) взаимодействия рассчитывали путем деления кинетической константы диссоциации на кинетическую константу ассоциации. Между циклами инъекций $\alpha 11\beta 1$ и связанное антитело удаляли с помощью инъекции 10мМ глицина при pH 1,5.

Ингибирование клеточной адгезии

Инкубировали $0,6 \times 10^6$ клеток/мл с каждым антителом в диапазоне концентраций в течение 20 мин при 37°C. Планшет типа E-Plate VIEW 96 PET, сенсibilизированный коллагеном типа I в концентрации 100 нг/мл или ЗФР в течение ночи при комнатной температуре, блокировали в 3% БСА в течение 1 ч при комнатной температуре. После промывки планшета ЗФР в лунки добавляли смесь клеток и антитела и планшет помещали в устройство xCelligence. Адгезию клеток регистрировали в течение 6 ч. Осуществляли сравнение с контролем в момент достижения максимальной клеточной адгезии.

Преобразование фибробластов в миофибробласты (FMT)

Человеческие легочные фибробласты (фирма ScienCell) культивировали в полной среде для выращивания фибробластов (фирма ScienCell) вплоть до достижения 80%-ной конfluence. Клетки промывали и собирали с помощью аккутазы. Клетки высевали в обработанные тканевой культурой 96-луночные планшеты из расчета 20000 клеток/лунку в полной среде для

выращивания фибробластов. Через 24 ч клетки промывали и выращивали в среде с пониженным содержанием сыворотки в течение еще 24 ч. После выращивания в минимальной среде клетки обрабатывали TGF β -1 (фирма R&D Systems) с добавлением антител к α 11 или без них. В качестве положительного контроля использовали поликлональное кроличье антитело к человеческому α 11. Включали также соответствующие контроли изотипа IgG. Через 48 ч клетки собирали, фиксировали, пермеабелизировали и окрашивали с помощью меченного AlexaFluor488 антитела к α SMA (α -актин гладких мышц) (фирма Invitrogen). Клетки анализировали с помощью цитометра FACSVerse™ (фирма 5 Benton Dickson) для определения уровней экспрессии α SMA. Данные анализировали путем установки дискриминационного окна на отдельные клетки и определения средней геометрической интенсивности флуоресценции (gMFI) в FITC-канале для каждого образца. gMFI для каждого образца стандартизовали относительно необработанного контроля и выражали в виде % ингибирования. 10

15 Анализ сжатия коллагенового геля

24-луночные планшеты блокировали с помощью 2% БСА в ЗФР в течение ночи при 37°C. На следующий день планшеты промывали 3 раза ЗФР перед применением в анализе. Линии СНО-клеток, экспрессирующих человеческий α 11, собирали и ресуспендировали из расчета $1,25 \times 10^6$ в среде для экспрессии 20 EcrіСНО (Gibco™, каталожный № A2910002). Получали раствор коллагенового геля путем разведения маточного раствора с концентрацией 3 мг/мл коллагена типа I (Gibco™ Collagen I Rat Protein, Tail (коллаген типа I, белок из хвоста крыс), каталожный № A1048301) до 1 мг/мл в среде, содержащей СНО-клетки. В раствор добавляли гидроксид натрия для нейтрализации рН и по 400 мкл 25 коллагенового раствора добавляли в каждую лунку 24-луночных планшетов. Для лунок, в которые добавляли антитела, включенные в раствор коллагенового геля, СНО-клетки получали в количестве $2,5 \times 10^6$, а антитела получали в 2-кратной конечной концентрации в среде EcrіСНО. Затем клетки и антитела объединяли в соотношении 1:1 перед добавлением маточного раствора коллагена типа 1. 30 Гелям давали пройти полимеризацию в течение 60 мин при 37°C. Антитела добавляли в среде EcrіСНО, которую затем наслаивали поверх полимеризованного геля (400 мкл/лунку). Гели инкубировали в течение 6 дней при 37°C перед количественной оценкой сжатия геля. Изображения каждой

лунки анализировали с использованием программы Image J и сжатие геля определяли в виде процента от начальной площади геля.

Модель ксенотрансплантата опухоли

66 самкам мышей линии C.B-17 SCID инокулировали подкожно в боковую область A549-клетки (5×10^6 клеток/мышь). После достижения опухолью объема $\sim 100 \text{ мм}^3$ животных произвольно разделяли на 7 групп по 8 мышей в каждой. Затем мышей обрабатывали внутрибрюшинно каждые 3 дня, используя в целом 7 доз, контролями изотипов или новыми МАт 79E3E3, 16E10 и 9G04 (2 и 20 мг/кг) или доцетакселом в дозе 10 мг/кг каждые 4 дня, используя в целом 6 доз. Объемы опухолей и массу тела регистрировали дважды в неделю с промежутком времени между двумя измерениями, составляющим 2-3 дня, вплоть до обнаружения любого из следующих состояний: потеря 20% или более массы тела; опухоли, которые препятствуют нормальной физиологической функции, такой как прием пищи, питье и подвижность; изъязвленные опухоли; размер опухолей превышает 2000 мм^3 и обнаружение таких клинических состояний как прострация, паралич, судороги и кровоизлияния.

Прецизионно нарезанные ломтики печени (PCL)

Прецизионно нарезанные ломтики печени (PCL) приготавливали из резецированной ткани печени и выдерживали в течение 24 ч, давая возможность пройти периоду стресса после разрезания до начала экспериментов. PCL культивировали без экзогенного коллагена (группа 1), с 100 мкг/мл контрольных антител (группы 2 и 3 – либо мышинный IgG2a, либо кроличий IgG) или с комбинацией TGF- β 1 (3 нг/мл) и PDGF- $\beta\beta$ (50 нг/мл) (группы 2-10). PCL культивировали в присутствии 10мкМ Alk5i или без него (группа 4) в качестве положительного контроля или новых ингибиторов (16E10, 79E3E3 и 9G05) в двух возрастающих дозах (10 и 100 мкг/мл) в группах 5-10. Каждая из 10 групп включала n=6 человеческих PCL, полученных из печени одного человека. Среду для культивирования PCL, включающую все стимулы и соединения, обновляли и осуществляли сбор с 24-часовыми интервалами. Супернатант клеточных культур (n=2/3 парные лунки) собирали каждые 24 ч и подвергали мгновенной заморозке для количественного определения растворимых продуктов. Все PCL собирали через 96 ч.

Уровни маркеров повреждения печени в тканевой культуре (лактатдегидрогеназа (LDH) и аспартаттрансаминаза (AST)) и функцию/жизнеспособность гепатоцитов (альбумин) количественно оценивали во всех PCL во все моменты времени. Секрецию альбумина количественно оценивали с помощью ELISA в качестве маркера целостности и функции PCL. Уровни коллагена 1a1, IL-6, гиалуроновой кислоты и Timp-1 в супернатантах культуры количественно оценивали с помощью наборов R&D Duoset ELISA.

Во всех образцах осуществляли экстракцию общей РНК из PCL. Для экстракции РНК применяли наборы RNeasy Mini (фирма Qiagen). РНК подвергали обратной транскрипции в кДНК и применяли в qПЦР для измерения количеств копий транскриптов Col1a1, α SMA, TIMP-1, TGF- β 1, IL-6 и β -актина/GAPDH.

Пример 1. Создание новых моноклональных антител против α 11 β 1 и определение аффинности связывания

Для создания антител использовали иммунизацию крыс и кроликов рекомбинантным человеческим α 11 β 1 и иммунизацию мышей и человеческим, и мышинным α 11 β 1. Создавали 51 новое моноклональное антитело к человеческому α 11 β 1 (24 кроличьих, 7 крысиных и 20 мышинных). Для мышинных и крысиных антител определяли последовательности вариабельных областей тяжелых и легких цепей, а для кроличьих антител определяли полные последовательности тяжелых и легких цепей.

Полученные с помощью ELISA результаты, иллюстрирующие в качестве примера связывание отобранных мышинных моноклональных антител с рекомбинантным человеческим α 11 β 1, представлены на фиг. 2А. Три из указанных МАт связывались также с мышинным α 11 β 1, что продемонстрировано на фиг. 2Б.

Собирали также данные для определения того, связываются ли представляющие интерес антитела с доменом I α 11 β 1. Применяли созданный в лаборатории заявителей домен I α 11 β 1. Крысиные клоны 79E3E3, 8H8E9 и 6E5C11 обладали высокой, средней и низкой связывающей способностью соответственно по данным, полученным с помощью ELISA. Мышиные антитела 10-F23, 10-L15, 7-O8, 6-A12, 9-G05 и 9-E16 и кроличьи антитела 7-H12 и 2-D3 тестировали также в отношении способности связываться с созданным в

лаборатории заявителей доменом I $\alpha 11\beta 1$. На фиг. 3А и 3Б представлены графики, иллюстрирующие данные о связывании выбранных в качестве примера МАт.

5 $\alpha 11\beta 1$ принадлежит к семейству рецепторов коллагена и обладает относительно высокой гомологией с ними. Поэтому новые антитела, предлагаемые в изобретении, подвергали контр-скринингу в отношении человеческих $\alpha 11\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$ и/или $\alpha 10\beta 1$. В таблицу 2 включены результаты оценки кросс-реактивности с другими рецепторами.

Таблица 2. Обобщение данных об изученных моноклональных антителах

10

	Клон, ID	Человеч. $\alpha 11\beta 1$, ELISA	Мышиный $\alpha 11\beta 1$, ELISA	Нецелевое связывание	Связывание с доменом I	СНО-K1, FACS	HPF, FACS	MF, FACS	Ингибирование адгезии СНО-K1 к коллагену	Ингибирование FMT	Ингибирование сжатия геля, СНО-K1-клетки
Мышь	10-L15	Да	Да	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
	8-I14	Да	Да	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет
	3-G5	Да	Да/низкое	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
	2-A3	Да	Да/низкое	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
	8-G15	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Да	
	8-P20	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Нет	
	10-F23	Да	Да/низкое	Нет	Да	Да	Нет	Да	Да	Нет	
	7-O8	Да	Да/низкое	Да ($\alpha 10\beta 1$)	Да	Да	Нет	Да	Нет	Нет	
	8-J17	Да	Нет	Да (при высоких дозах)	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	
	9-E16	Да	Да	Нет	Да	Да	Низкое	Да	Да	Да	
	9-G05	Да	Да	Нет	Да	Да	Нет	Да	Да	Да	Да
	10-K10	Да	Да/низкое	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	
	6-O12	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
	6-A15	Да	Да/низкое	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
	6-B21	Да	Да/низкое	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
	6-A12	Да	Да/низкое	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет	
	6-M8	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
	6-P20	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	
6-O17	Да	Да/низкое	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Нет		
9-B11	Да	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Да	Да	Да	Нет	
7-H14	Да	Да/низкое	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Нет		
Крыса	24E4G6	Да	Нет/низкое	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Да
	40G10H11	Да	Да	Да (все)	Нет	Да	N/A	N/A	Да	Да	
	18E10F10	Да	Нет	Нет	Нет	Да	N/A	N/A	Да	Да	
	8H8E9	Да	Нет	Нет	Нет	Да	N/A	N/A	Да	Да	

	6E5C11	Да	Нет	Нет	Нет	Да	N/A	N/A	Нет	Да	
	7D8B10	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	
	79E3E3	Да	Да	Нет	Да	Да	Нет	Да	Да	Нет	Да
Кролик	16E10	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Да	Да
	6F9	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет	
	6G4	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет	
	4E1	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет	
	6C7	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет	
	5D7	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет	
	5A7	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет	
	3B1	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет	
	16G7	Да	Да	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет

N/A = не тестировали

Поскольку интегрины представляют собой крупные трансмембранные рецепторы, которые находятся в различных конформационных формах, то осуществляли эксперименты для подтверждения того, что новые антитела связываются также с экспрессируемым клеткой $\alpha 11\beta 1$. Создавали клеточную линию CHO-K1, которая эндогенно экспрессирует высокие уровни $\beta 1$ -субъединицы, для стабильной экспрессии человеческого $\alpha 11$ (CHO-K1 hu $\alpha 11$).

На фиг. 4А и 4Б представлены данные, демонстрирующие связывание отобранных крысиных и мышиных МАт с человеческим $\alpha 11\beta 1$ (при оценке с помощью ELISA) и продемонстрирована также способность связываться с $\alpha 11\beta 1$, экспрессируемым на поверхности CHO-K1-клеток. На фиг. 11А и 11Б представлены данные, демонстрирующие способность отобранных кроличьих, крысиных, мышиных и человеческих МАт связываться с $\alpha 11\beta 1$, экспрессируемым на поверхности CHO-клеток. Кроме того, на фиг. 14 представлены данные, демонстрирующие способность отобранных полностью человеческих МАт связываться с $\alpha 11\beta 1$, экспрессируемым на поверхности CHO-клеток. Однако, как продемонстрировано в таблице 1, обнаружено несколько МАт, для которых с помощью ELISA установлена способность связываться с $\alpha 11\beta 1$, но не с экспрессируемым клетками $\alpha 11\beta 1$.

Характеризующую связывание величину EC_{50} определяли с использованием данных, полученных с помощью метода сортировки клеток по интенсивности флуоресценции (FACS), который осуществляли с применением клеток CHO-K1

hu $\alpha 11\beta 1$. Результаты представлены в таблице 3. Четыре из шести изученных МАт имели значения EC_{50} , находящиеся в низком наномолярном диапазоне (8-P20, 8-G15, 8-J17, 8-I14), а два остальных МАт оказались не эффективными (9-G05 и 9-E16; оба связываются с доменом I).

5 Таблица 3. Установленные характеризующие связывание с СНО-К1
величины EC_{50} для мышинных МАт

МАт	Конц. (мкг/мл)	Молярность (нМ)
9-G05	21,03	140,2
8-P20	0,12	0,8
8-G15	0,22	1,5
8-J17	0,33	2,2
8-I14	1,22	8,1
9-E16	42,80	285,3

10 Как продемонстрировано на фиг. 9, при оценке аффинности антител 16E10, 79E3E3, 9G05 и 1994_01_C07 к человеческому $\alpha 11\beta 1$ с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR), величины их KD составляли 48пМ, 10пМ, 2,85нМ и 0,77нМ соответственно. Важно подчеркнуть, что 16E10 и 1994_01_C07 не связывались ни с доменом I, ни с головным доменом $\alpha 11\beta 1$, это свидетельствует о том, что оба антитела могут действовать в качестве аллостерических ингибиторов, не связываясь с лигандсвязывающим доменом, но все же

15 ингибируя функцию $\alpha 11\beta 1$. 9G05 и 79E3E3 не связывались с доменом I (лигандсвязывающий домен) и поэтому могли непосредственно ингибировать лигандсвязывающий сайт. Данные об аффинности связывания антител с «головкой» $\alpha 11\beta 1$ и доменом I $\alpha 11\beta 1$, полученные с помощью SPR, представлены на фиг. 10А и фиг. 10Б соответственно.

20 Изучали также связывание с физиологически значимым типом первичных человеческих клеток. Применяли первичные легочные фибробласты (HPF) и обработку TGF β для индукции превращения фибробластов в миофибробласты (FMT), приводящую к образованию миофибробластов (MF). В то время как HPF не экспрессируют $\alpha 11\beta 1$, для MF характерна выраженная экспрессия $\alpha 11\beta 1$.

25 Кроме того, HPF экспрессируют $\alpha 1\beta 1$ и $\alpha 2\beta 1$, т.е. другие связывающие коллаген рецепторы, это означает, что HPF можно использовать для оценки перекрестной реактивности представляющих интерес антител. Изучали связывание отобранных МАт с HPF и MF, и полученные результаты представлены на фиг. 5, фиг. 12 и фиг. 13, установлено, что изученные антитела сильно связывались с

MF, не связываясь с НРФ, за исключением антитела 9-E16, для которого установлено некоторое связывание с НРФ, что свидетельствует о нецелевом связывании.

Пример 2. Биологическая активность новых моноклональных антител против $\alpha 11\beta 1$

Миофибробласты ответственны за секрецию фиброзного матрикса, поэтому блокада и/или снижение накопления MF являются важным шагом при лечении и/или предупреждении фиброза. Для этой цели можно использовать антитела к $\alpha 11\beta 1$, которые ингибируют превращение фибробластов в миофибробласты.

Типичные функциональные ингибиторы рецептора блокируют связывание лиганда, и хотя предупреждение связывания $\alpha 11\beta 1$ с коллагеном типа I является желательным свойством антител к $\alpha 11\beta 1$, это может быть необязательным для терапевтической эффективности. В отличие от многих других рецепторов интегрины обладают способностью осуществлять как передачу сигналов «снаружи внутрь» (каноническая, опосредованная лигандами передача сигналов), так и передачу сигналов «изнутри наружу». Следовательно, антитело может связывать $\alpha 11\beta 1$ путем, который влияет на структуру $\alpha 11\beta 1$ таким образом, что предупреждает передачу сигналов изнутри наружу и FMT, но не влияет на способность $\alpha 11\beta 1$ связываться с коллагеном типа I. По этой причине осуществляли изучение как МАт, которые блокируют связывание лиганда, так и тех, которые не осуществляют это.

Клеточную линию СНО-K1 hu $\alpha 11$ применяли для оценки способности МАт блокировать $\alpha 11\beta 1$ -опосредованное связывание коллагена типа I. Как продемонстрировано на фиг. 6А, из трех изученных крысиных МАт, два значительно ингибировали адгезию клеток СНО-K1 hu $\alpha 11$ к покрытым коллагеном типа I планшетам. В условиях «без обработки» клетки высевали на коллаген типа I, но антитело не добавляли, а в условиях «без покрытия» клетки высевали на покрытые БСА лунки, не содержащие коллаген типа I.

Статистический анализ осуществляли с использованием однонаправленного дисперсионного анализа с последующим применением критерия Даннетта для множественных сравнений. Антитело 79E3E3, которое связывается с I-доменом, обладало способностью блокировать адгезию клеток, что характеризовалось величиной IC_{50} , составляющей 9,4нМ. Однако для антитела 40G10H11, которое

сильно ингибировало адгезию клеток, не установлена способность связываться с I-доменом, хотя оно давало перекрестную реакцию с другими рецепторами коллагена ($\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$ и $\alpha 10\beta 1$). 24E4G6 не связывалось ни с I-доменом, ни ингибировало адгезию клеток к коллагену. При изучении кроличьих МАт установлено, что восемь из девяти МАт сильно и значительно ингибировали адгезию клеток и ни для одного из этих МАт не обнаружена способность связываться с I-доменом (фиг. 6Б). Таким образом, вероятно эти МАт связываются на $\alpha 11\beta 1$ -домене, который удерживает интегрин в состоянии низкой или промежуточной аффинности. На фиг. 6В продемонстрирована активность отобранных мышиных МАт. Три из шести МАт значительно блокировали адгезию клеток, и для двух из этих МАт установлено, что они связываются с I-доменом (9-G05 и 9-E16). Однако 8-G15 являлось сильным блокатором адгезии клеток, не обладало способностью связываться с I-доменом. 8-P20, 8-J17 и 8-I14 не блокировали адгезию клеток к коллагену типа I. Изучали также девять человеческих МАт в отношении их способности ингибировать связывание клеток СНО, экспрессирующих человеческий $\alpha 11$, с коллагеном типа I. Как продемонстрировано на фиг. 15А и 15Б, все человеческие Ат ингибировали адгезию клеток по сравнению с контролем, при этом для 1994-01-С07 обнаружена величина IC_{50} , составляющая 3,3нМ. В качестве иллюстрации этих данных (которые обобщены также в таблице 1) установлено, что некоторые МАт к $\alpha 11\beta 1$ сильно связывались с человеческим $\alpha 11\beta 1$ при оценке с помощью ELISA и FACS, но не все эти антитела обладали способностью блокировать взаимодействие с лигандом. Кроме того, установлено, что связывание с I-доменом (лигандсвязывающий домен $\alpha 11\beta 1$) не являлось необходимым для блокады взаимодействия $\alpha 11\beta 1$ с коллагеном типом I.

В дополнение к описанной выше способности к связыванию для антитела к $\alpha 11\beta 1$ важной является способность ингибировать превращение фибробластов в миофибробласты (FMT). В настоящее время установлено, что миофибробласты представляют собой гетерогенную популяцию клеток, находящихся в различных состояниях активации, основной функцией которых является образование и сжатие коллагенового внеклеточного матрикса (ЕСМ). FMT представляет собой многоступенчатый процесс, который контролируется изменяющейся механической средой в тканях, подвергающихся репарации. TGF β представляет

собой один из эффективных факторов, усиливающих этот процесс, а альфа-актин гладких мышц (α SMA) является одним из основных маркеров, для которого характерна сверхэкспрессия, когда фибробласты подвергаются превращению в миофибробласты. Присутствие α SMA усиливает сжатие фибробластов и обеспечивает активацию миофибробластов через внутриклеточную петлю обратной связи. Поскольку α SMA является основным молекулярным маркером миофибробластов, изучали способность новых МАт к α 11 β 1 ингибировать экспрессию α SMA в TGF β -индуцированном FMT.

Как продемонстрировано на фиг. 7А, два крысиных МАт (40G10H11 и 24E4G6) значительно ингибировали экспрессию α SMA по сравнению с контролем, но ни для одного из антител не обнаружена способность связываться с I-доменом. Статистический анализ осуществляли с использованием однонаправленного дисперсионного анализа с последующим применением критерия Даннетта для множественных сравнений. Кроме того, только 40G10H11 ингибировало адгезию клеток к коллагену типа I. Важно отметить, что установлено, что МАт 79E3E3 обладало способностью связываться с I-доменом и сильно ингибировало адгезию клеток к коллагену, но не снижало экспрессию α SMA (индикатор образования миофибробластов). Как продемонстрировано на фиг. 7Б, два кроличьих МАт значительно ингибировали экспрессию α SMA по сравнению с контролем, но ни одно из этих антител не обладало способностью связываться с I-доменом. Установлено, что 16E10 ингибировало и связывание лиганда, и FMT (% ингибирования повышающей регуляции α SMA), однако установлено, что 16G7 ингибировало FMT, но не оказывало воздействия на адгезию клеток к коллагену. И, наконец, как продемонстрировано на фиг. 7В, пять из шести изученных мышинных МАт значительно ингибировали экспрессию α SMA по сравнению с контролем. Установлено также, что три из ингибиторов FMT (9-G05, 8-G15, 9-E16) снижали адгезию клеток к коллагену, а два из них (9-G05, 9-E16) связывались также с I-доменом. Только мышинные антитела 8-J17 и 8-I14 ингибировали FMT и оказывали воздействие на связывание лиганда.

Пример 3. Способность отобранных антител ингибировать опосредованное клеткой сжатие коллагеновых гелей

Опосредованное клетками сжатие гелей хвостового (CD) коллагена типа I представляет собой процесс, для которого ранее продемонстрировано, что он опосредуется $\alpha 11\beta 1$, а в более современном исследовании установлено, что опосредованная $\alpha 11\beta 1$ передача сигналов в прямом направлении необходима для сжатия геля. Оценивали способность отобранных применяемых в качестве примера антител ингибировать опосредованное клетками сжатие 3D-гелей, поскольку указанная способность непосредственно связана с функциональностью применяемых в качестве примеров антител.

Как продемонстрировано на фиг. 8, крысиное антитело 79E3E3, мышинные антитела 9E16, 9G05 и 8I14, кроличье антитело 16E10 и человеческие антитела 1994_01_C07, 2004_04_V03, 2004_04_C12 и 1994_01_D12 все ингибировали опосредованное СНО-hu $\alpha 11$ сжатие коллагенового геля. Следует отметить, что клетки СНО-hu $\alpha 11$ обладали способностью обеспечивать сжатие коллагенового геля без добавления TGF β , что установлено в UT-условиях (без обработки). В условиях «без обработки» клетки погружали в коллагеновый гель, но антитело не добавляли. Статистический анализ осуществляли с использованием однонаправленного дисперсионного анализа с последующим применением критерия Даннетта для множественных сравнений; каждый вариант «с обработкой» сравнивали с условиями «без обработки». Звездочки указывают на статистическую значимость, а «ns» указывает на то, что различие не было статистически значимым.

Пример 4. Изучение воздействия отобранных антител на рост ксенотрансплантатов опухоли

В проведенных ранее исследованиях продемонстрировано, что на рост ксенотрансплантатов A549-клеток у SCID-мышей с «выключенным» $\alpha 11$ существенно замедлен по сравнению с мышами дикого типа. В данном примере описано исследование, проведенное для решения вопроса о том, может ли ингибирование функции $\alpha 11\beta 1$ с помощью МАт приводить к ингибированию роста ксенотрансплантатов. Как продемонстрировано на фиг. 16 и в таблице 4, блокада $\alpha 11\beta 1$ на мышинных CAF (ассоциированных с опухолью фибробластах) замедляли роста ксенотрансплантатов у SCID-мышей. В частности, 79E3E3, МАт

без эффекторной функции, которое перекрестно реагирует с мышинным $\alpha 11\beta 1$, значительно ингибировало рост опухолей по сравнению с контролем изотипа, в то время как 16E10, МАт, которое не связывается с мышинным $\alpha 11\beta 1$, не обладало выраженной способностью ингибировать рост опухолей.

5 Ингибирование экспрессируемого опухолью $\alpha 11\beta 1$ не влияло на рост опухолей, поскольку 16E10 не обладало каким-либо действием

Таблица 4. Дни до удвоения объема опухолей после обработки МАт

Обработка	Дни до удвоения объема (среднее значение, 95% CI)
Мышиный IgG2a	7,6 (7,3, 8,0)
Доцетаксел	11,0 (10,0, 12,0)
79E3E3 2mpk	8,5 (8,0, 9,0)
79E3E3 20mpk	8,5 (8,0, 9,0)
16E10 2mpk	7,9 (7,5, 8,3)
16E10 20mpk	7,9 (7,5, 8,3)

Пример 5. Воздействие антител к $\alpha 11\beta 1$ на прецизионно нарезанные
ломтики печени человека (PCL)

10 Прецизионно нарезанные ломтики печени (PCL) из ткани печени человека являются физиологически и структурно репрезентативными для архитектуры тканей и тестирование терапевтических мишеней в PCL человека позволяет оценить их эффективность и актуальность для клинической ситуации, при этом преобладают ограничения, связанные с моделями, созданными на грызунах *in vivo* и методами 2D-культивирования клеток *in vitro*. Технология с применением биореактора для тканей поддерживает жизнеспособность и функциональность PCL из ткани печени человека в течение по меньшей мере 6 дней *in vitro*.

15 Как продемонстрировано на фиг. 17А-17В, все изученные антитела к $\alpha 11\beta 1$ обеспечивали частичное ингибирование растворимых про-фиброгенных маркеров (COL1A1, гиалуроновая кислота и TIMP1) либо в зависимости от дозы, либо при самой высокой из изученных доз. Никакой токсичности не обнаружено после обработки любым из антител (т.е. не происходило повышение уровней ALT, AST или альбумина; данные не представлены).

25 Примеры последовательностей

Последовательности ДНК моноклональных антител к $\alpha 11\beta 1$

Сигнальная последовательность-FR1-**CDR1**-FR2-**CDR2**-FR3-**CDR3**-FR4

Варибельная область тяжелой цепи 79E3E3

Сигнальная последовательность-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

ATGGATTGGTTGTGGAACCTTGCTATTCCTGATGGTAGTTGCCCAAAGTGCTCAAGCACA
GATCCAGTTGGTACAGTCTGGACCTGAAGTAAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTGAA
5 GATCTCCTGCAAGGCCTCTGGGTATACCTTCACAGACTATGCAATGAACTGGGT
GAAACAGGCTCCAGGAAATGGCCTGAAGTGGATGGGCTGGATCAACACCCAAA
CTGGAAAGCCAACATATGCGGATGATTTCAAACAACGGTTTGTCTTCTCTTTGG
AAACTTCTGCCAGAАСТАСАТТТGCAGATCAACAACCTCAATATTGAAGACAC
AGCTACATATTTCTGTACGAGATTGGGTACAGGTAATACGAAGGGGTTTGCTT
10 ACTGGGGCCAAGGCACTCTGGTCACTGTCTCTTCA (SEQ ID NO: 1)

Варибельная область легкой цепи 79E3E3

ATGGAATCACAGACGCATGTCCTCATTTCCCTTCTGCTCTGTGTATCAGGTACCTGTGG
GGACATTTTGATAAACCAGTCTCCAGCCTCTCTGACTGTGTCAGCAGGAGAGAGG
15 GTCАСТАТGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTTCTATACAGTGAAAACAACCA
GGACTATTTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGTTTCCTAAATTGCTTAT
СТАТGGGGCАТССААССGGCАСАСТGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTG
GATCTGGGACAGACTTCACTCTGACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGC
TGATTATTATTGTGAGCAGACCTACAGATATCCATTCACGTTCCGGCTCAGGGAC
20 GAAGTTGGAAATAAAA (SEQ ID NO: 2)

Варибельная область тяжелой цепи 24E4G6

ATGGAGTTGGAATTGAGCTTAATTTTTATTTTTCTCTTTTAAAAGATGTCCAGTGTGAAG
TACAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAAGCTTGGTTCAACCTGGGGGTTCTCTGAAACT
25 CTCCTGTGTAGCCTCAGGATACACTTTCAGTAACTACTGGATGGACTGGGTTCGG
CAGTCTCCTGGAAAGTCCCTGGAATGGATTGGAGAGATTAACACGGATGGCAG
AAGGACCAACTATGCACCATCCATAAAGGATCGATTACAATCTCCAGAGACA
ATGCCAAGAGCACCTGTATCTGCAGATGAGCAATGTGAAATCAGATGACACAG
CCATTTATTACTGTACCATACTACGGGTATAACCCCACTACTTTGATTACTGGG
30 GCCAAGGAGTCATGGTCAСAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 3)

Варибельная область легкой цепи 24E4G6

ATGATGAGTCCTGCCAGTTCCTGTTTCTGCTAATGCTCTGGATCCAGGAAG
CCCГCGGAGATGTTGTGATGACCCAGACACCACCGTCTTTGTCCGTTGCCATTGG
35 АСААТCAGTCTCCATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCGTATATAGTGATG
GAGAGACATAATTTGCATTGGTTTTTACAGAGTCCTGGCAGGTCTCCGAAGCGCC
ТААТТТАТCACGTGTCTAATCTGGGCTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCACTGGCA
CTGGATCACTGACAGATTTTACACTTAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTT
GGGAGTTTATTACTGCGCGCAAАСТАСАТТТТCCTCCACGTTTGGAGCTGG
40 GACCAAGCTGGAАСТGAAA (SEQ ID NO: 4)

Варибельная область тяжелой цепи 8H8E9

ATGGCTGTCCTGGTGCTGTTGCTCTGCCTGGTGACATTTCCAAGCTGTGCCCTGTCCC
AGGTGCAGTTGAAGGAGTCAGGACCTGGTCTGGTGCAGCCCTCACAGACCCTGTС
45 CCTCACCTGCACTGTCTCTGGGTTCTCАТТААССAGCAАТАGТGTTAGCTGGGTT
CGCCAGGCTCCGGGAAAGGGTCTGGAGTGGATGGGAGCAATATGGAGTGGTGG

**AAGCACAGATTATAATTCAGCTCTCAAATCCCGACTGAGCATCAGCAGGGACA
CCTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGAACAGTCTGCAAACCTGAAGACACAGC
CATTTACTTCTGTACCAGATCTCACTGGGAGCCCTTTGATTACTGGGGCCAAGG
AGTCATGGTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 5)**

5

Варибельная область легкой цепи 8H8E9

**ATGGAATCACAAACTCAGGCCCTCATATCCCTGCTGCTCTGGGTATATGGTACCTGTGG
GGACATTGTGATGACCCAGTCTCCATTCTCCCTGGCTGTGTCAGAAGGAGAGATG
GTCACTATAAACTGCAAGTCCAGTCAGGGTCTTTTATCCAGTGGAAACCAAAA
GAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAGACCAGGGCAGTCTCCTAACTACTGAT
СТАСТАТGCATCCACTAGGCAATCAGGGGTCCCTGATCGCTTCATAGGCGGTGG
ATCTGGGACAGACTTCACTCTGACCATCAGCGATGTGCAGGCTGAAGACCTGGCA
GATTATTACTGCCTGCAGCATTACAGCTATCCTCCCACGTTTCGGTTCTGGGACC
AAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 6)**

10

15

Варибельная область тяжелой цепи 6E5C11

**ATGGCTGTCCTGGTGCTGTTGCTCTGCCTGGTGACATTTCCAAGCTGTGCCCTGTCCC
AGGTGCAGCTGAGGGAGTCAGGACCTGGTCTGGTGCAGCCCTCACAGACCCTGTCC
CCTCACCTGCACTGTCTCTGGGTCTCATTGACCAGCAATAGTGTGACCTGGGTT
CGCCAGCCTCCGGGAAAGGGTCTGGAGTGGATGGGAGCGATATGGAGTGATGG
AAGCACAGATTATAATTCAACTCTCAAATCCCGACTGAGCATCAGTAGGGACA
CCTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGAGCAGTCTGCAAACCTGAAGACACAGC
CATTTACTTCTGTACCAGATCCCCTGGGAGCCCTTTGATTACTGGGGCCAAGG
AGTCATGGTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 7)**

20

25

Варибельная область легкой цепи 6E5C11

**ATGGAATCACAAACTCAGGCCCTCATATCCCTGCTGCTCTGGGTATATGGTACCTGTGG
GGACATTGTGATGACCCAGTCTCCACTCTCCCTGGCTGTGTCAGAAGGAGAGACG
GTCACTATGAACTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTTTTTTCCAGTGGAAATCAAAA
GAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGTCTCCTAACTACTGAT
СТАСТАТGCATCCACTAGGCAATCAGGGGTCCCTGATCGCTTCATAGGCAGTGG
ATCTGGGACAGACTTCACTCTGACCATCAGCGATGTGCAGACTGAAGACCTGGCA
GATTATTACTGCCTGCAGCATTACAАCTATCCTCCCACGTTTCGGTTCTGGGACC
AAGCTGGAGA (SEQ ID NO: 8)**

30

35

Варибельная область тяжелой цепи 7D8B10

**ATGGACTTGCGACTGACTTATGTCTTTATTGTTGCTATTTTAAAAGGTGTCTTGTGTGAG
GTGAAACTGGAGGAATCTGGGGGAGGTTTGGTGCAACCTGGAATGTCCGTGAAA
CTCTCTTGTGCAACCTCTGGATTCAATTTTCAGTGACTACTGGATGGAATGGGTCC
GCCAGGCTCCAGGGAAAGGGGCTAGAATGGGTAGCCGAAATTAGAAACAAAGCT
ААТААТТАТGCAACATACTATGGGAAGTCTATGAAAGGCAGATTCACCATCTC
AAGAGATGATTCCAAAAGTATAGTCTACCTACAAGTGAACAGCATAAGATCTGA
AGATACTGCTATTTATTACTGTGCACCGAATTTTGATTACTGGGGCCAAGGAGTC
ATGGTCACGGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 9)**

40

45

Варибельная область легкой цепи 7D8B10

ATGAGTCCTGTCCAGTCCCTGTTTTGCTATTGCTTTGGATTCTGGGAACCCATGGTGA
TGTTGTGCTGACCCAGACTCCACCCACTTTATCGGCTACCATTGGACAATCAGTCT
STATCTCTTGCAGGTCAAGTCAGAGTCTCTTACATAGTACTGGAAACACCTAT
5 TТАААТТGGTTGCTACAGAGGCCAGGCCAACCTCCGCAACTTCTAATTTATTTGG
TTCCAGACTGGAATCTGGGGTCCCCAACAGGTTCAAGTCCAGTGGGTCCAGGAA
CTGATTTCACTCAAAATCAGTGGAAATAGAGGCTGAGGATTTGGGGGTTTATTA
CTGCGTGCAAAGTCCCATACTCCGTACACGTTTGGGACTGGGACCAAGCTGG
AACTGAAA (SEQ ID NO: 10)

Варибельная область тяжелой цепи 18E10F10

ATGGACATCAGGCTCAGCTTGGTTTTCTTGTCTTTTTATGAAAGGTGTCCAGTGTGA
GGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAAGGTCCCTGAA
ACTCTCCTGTGCAGCCTCACGATTCACCTTTAGTGAATAACATGGCCTGGGTCC
CGCCAGGCTCCAAGAAGGGTCTGGAGTGGGTCCGAACCATTTATCATGATGAT
15 AGTGGTTCTTACTATCGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAAA
TAATGCAAAAAGCACTCTGTACCTGCAGATGGACAGTCTGAGGTCTGAGGACATG
GCCACTTATTAAGTGTCAAGACATAACAATGGCTTTGATTACTGGGGCCAAGGA
GTCATGGTCAAGTGCCTCA (SEQ ID NO: 11)

Варибельная область легкой цепи 18E10F10

ATGAAGTGGCCTGTTAGGCTGTTGGTGTCTTCTTGGATTCTGCTTCCGGGGGTG
ATGTTGTGATGACASAACTCCAGTCTCCCTGCCTGTCCGCCTGGAGGTCAAGC
CTCTATCTCTTGCCTCAAGTCAGAGCCTGGTACACAGTAATGGAAACACCT
ACTTGCATTGGTACCTACAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACAGCTCCTCATCAATCG
25 GGTTCACACAGATTTTCTGGGGTGCAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCCAGG
GACAGATTTACCCCTCAAGATCAACAGAGTAGAGCCTGAGGACTTGGGAGATTAT
TACTGCTTACAAAGTACACATTTTCCACTCACGTTTCGGTTCTGGGACCAAGCTG
GAGACCAA (SEQ ID NO: 12)

Варибельная область тяжелой цепи 40G10H11

ATGGACATCAGGCTCAGCTTGGGTTTCCTTGTCTTTTCATAAAAGGTGACCAGTGTGC
GGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAAGGTCCCTGAA
ACTCTCCTGTGCAGCCTCAAGAATCACTTTCACTGACTATTACATGGCCTGGGTCC
CGCCAGGCTCCAACGAAGGGTCTGGAGTGGGTCCGAACCATTAGTTCTGATGGT
35 GGTGACACTTTCTATCGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACTATCTCCAGAGA
CAATGCAAAAAGCACCTATATTTGCAAATGGTCAAGTCTGAGGTCTGAGGACACG
GCCACTTATTAAGTGTCAACAGATCGGGGAGCTCAGTTTGGTTACTGGGGCCAA
GGCACTCTGGTCACTGTCTTCA (SEQ ID NO: 13)

Варибельная область легкой цепи 40G10H11

ATGGCTCCAGTCCAGTCTTAGGGCTGCTGCTGATTTGGCTCCCAGCCATGAGATGTG
ACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCATTCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGT
CTCTATCAACTGCAAAGCAAGTCAGAATGTTACAGAGAACCTAAACTGGTATC
AGCAAAGCTTGGAGAAGCTCCCAAACGCCTGATATATAATAACAACAATTTGC
45 AAACAGGCATCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGTGCAGATTACACACT
CACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCCACATATTTCTGTTTGCAGCAT

AATGCTTTTCCGTACACGTTTGGACCTGGGACGAAGCTGGAACCTGAAA (SEQ ID NO: 14)

Последовательности мышинных МАт

5 Вариабельная область тяжелой цепи 9-G05

GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGATAACCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCCTGACTACAACATGGACTGGGT
GAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATATATTAATCCTGACAA
TGTTGGTACTATCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGAC
10 AAGTCCTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACACTG
CAGTCTATTACTGTGCAAGATTAGACAGCTCAGGCTACGGTТАCTATGCTATGGA
CTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 15)

Вариабельная область легкой цепи 9-G05

15 GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGG
CCACCATCTCCTGCAGAGCCAGCGAAAGTGTGATAATTATGGCATTAGTTTTAT
GCACTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCACCCAACTCCTCATCTATCGTGCA
TCCAACCTAGACTCTGAGATCCCTGCCAGGTTСAGTGGCAGTGGGTCTAGGACAG
ACTTCACCCTCACCATTGATCCTGTGGAGACTGATGATGTTGCAACCTATTACTGT
20 CAGCAAAGTTATAAGGATCCTCGGACGTTСGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATC
AAA (SEQ ID NO: 16)

Вариабельная область тяжелой цепи 8-P20

25 AAAGTGATGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTG
AAACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAACTATGCCATGTCTTGGGT
TCGCCAGACTCCAGAGAAGAGGCTGGAGTGGGTСGCAACCATTAGTAGTGGTGG
TTATTACACTТАCTATCCAGACAGTGTGAAGGGTСGATTСACCATCTCCAGAGAC
AATGCCAGGAACACCCTGTTСCTGCAAATGAGCAGTCTGAGGTCTGAGGACACG
GCCATGTTTTACTGTGCAAGAGAGGATGATTACGGGAAGATATTCCTATACTATGG
30 ACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 17)

Вариабельная область легкой цепи 8-P20

GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGT
CTCCATCTCTTGCAGATGTAGTCAGAGCCTTGТACACAGTAAТGGAAACACCTAT
35 TTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTACAAAA
TTTCCAACCGATTTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTСAGTGGCAGTGGATCAGGGAC
AGATTTСACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTTATTTС
TGCTCTCAAAGTACACATGTTCCGTACACGTTСGGAGGGGGGACCGAGCTGGAAA
TAAAA (SEQ ID NO: 18)

40

Вариабельная область тяжелой цепи 8-G15

GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
GGATATCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACTACTACATACTGGGT
GAAGCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAATGCATTGGAGAGATTTATCCTGGAAC

TGATAATACTTACTACAGTAAAAAATTCAGGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCGACACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTTCTGTGCAAGAGGAGACTACTATAGGGGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 19)

5

Варибельная область легкой цепи 8-G15

GATGTTGTGATGACTCAGACCTCACTCACTTTGTCTGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATCTCTTGCAGTCAAGTCAGAGCCTCTTACATAGTAATGGAAAGACATA
TTTGAATTGGTTATTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGTTCCTAATCTATCTGG
TGCTAAACTGGAATCTGGAGTCCCTGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGGAC
AGATTCACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGGGTTTATTAC
TGCTTGCAATCTACACATTTTCTTGGACGTTCTGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAA
TCAAA (SEQ ID NO: 20)

10

15

Варибельная область тяжелой цепи 8-I14

GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGAAATCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCCTGACTACTACATGCCTGGGT
GAAGCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAGTGGATTGGAAAGATTTATCCTGGAAG
TGGTAATACTCACTACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTTCTGTGCAACCAATTAACGCTACAGGGCAATGAACTATTGGGTCAAGGATCCTCAGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 21)

20

Варибельная область легкой цепи 8-I14

GACATCCATTTGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGAAT
CAGTCTCACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTTATATTAGCTTAAACTGGTTTCAG
CAGAAACCAGATGGAACCTTAACTCCTGATCTACGGCACATCCAGTTTAGATT
CTGGTGTCCCAAAAGGTTCAAGTGGCAGTAGGTCTGGGTGAGATTATTCTCTCAC
CATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTATTACTGTCTACAATATGCTA
GTTCTCCGTACACGTTCTGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA (SEQ ID NO:
22)

30

Варибельная область тяжелой цепи 9-E16

GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGATATCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCCTGACTACTACATGCCTGGGT
GAAGCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAGTGGATTGGAGAGATTTATCCTGGAAG
TGGTAATCCTTACTACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGAC
AAATCATCCAGCTCAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTG
CAGTCTATTTCTGTGCAAGAACCTCCTACGGTAGAGTAGGGACAGGGTTTGCTTA
CTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (SEQ ID NO: 23)

35

40

Варибельная область легкой цепи 9-E16

AATTTTGTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGC
CTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCCTTCTACACAGTAACGGAAACACCTAT
TTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAG

45

TTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGAC
AGATTTCACTCAAGATCAACAGAGTGGAGACTGAGGATCTGGGAATTTATTTTC
TGCTCTCAAAGTTCACATGTTCCCACGTTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGA
AA (SEQ ID NO: 24)

5

Варибельная область тяжелой цепи 8-J17

CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAACTGGCAAAACCTGGGGCCTCAGTG
AAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACSTTTACTAACTACTGGATGCACTGGG
TAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGGATTGGATACATTAATCCTAACA
ATGGTTATACTGAGTACAATCAGCGATTC AAGGACAAGGCCACATTGACTGCAGA
CAGATCCTCCACCACAGCCTACATGCAACTAAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCT
GCAGTCTATTACTGTGCAAGATCCGATATCATTACGACAGACTACTGGGGCCAAG
GCACCACTCTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 25)

10

15

Варибельная область легкой цепи 8-J17

GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAG
CCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCCTTGTATATAGTAATGGAAATACCTAT
TTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAG
TTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGAC
AGATTTCACTCAAGATAAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTTC
TGCTCTCAAAGTACACATGTTCCGTGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAA
TCAA (SEQ ID NO: 26)

20

Варибельная область тяжелой цепи 6-O12

GAAGTGAAGCTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAACCTGGAGGATCCATG
AAACTCTCTTGTGCTGCCTCTGGATTCACTTTTAGTGACGCCTGGATGGACTGGGT
CCGCCAGTCTCCAGAGGCGGGGCTTGAGTGGGTGCTGAAATTAGAAACAAAGC
TCATAATCCTGCAACATACTATGCTGAGTCTGTGAAAGGGAGATTCACCATCTCA
AGAGATGATTCCAAAAGTAGTGTCTACCTGCAAATGAACAGCTTAAGAGCTGAA
GACACTGGCATTTATTACTGTACCTTAGTAGCCCTGATGCTATGGACTACTGGG
GTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 27)

25

30

Варибельная область легкой цепи 6-O12

GACATTGTGATGTCACTGTCTCCATCCTCCCTAGCTGTGTCAGTTGGAGAGAAGG
TTACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCSTTTTATATAGTCGCAATCAAAGAA
CTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTAC
TGGGCATCCACTAGGGCATCTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGAAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTA
TTACTGTCAGCAATATTATAGCTATCCGTACACGTTTCGGAGGGGGGACCAAGCTG
GAAATAAAA (SEQ ID NO: 28)

35

40

Варибельная область тяжелой цепи 10-L15

CAGGTCCAACCTGCAGCAGTCTGGGCCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGATGTCCTGCAAGGCTTCAGGCTATACSTTACCAGCTACTGGATGCACTGGGT
GAAACAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGCATGATTGATCCTTCCAAT

45

AGTGAAACTTGGTTAAATCAGAAGTTCAAGGACAAGGCCACATTGAATGTAGAC
AAATCCTCCAACACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTG
CAGTCTATTACTGTGCAAGATATGATGGTTACTACGACTACTGGGGCCAAGGCAC
CACTCTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 29)

5

Варибельная область легкой цепи 10-L15

AACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGG
CCACCATATCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTGATAGTTATGGCAATAGTTTTAT
GCACTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATCTTGCA
TCCAACGTAGAATCTGGGGTCCCTGCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTAGGACAG
ACTTCACCSTCACCATTTGATCCTGTGGAGGCTGATGATGCTGCAACSTATTACTGT
CAGCAAAATAATGAGGATCCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATC
AAA (SEQ ID NO: 30)

10

15

Варибельная область тяжелой цепи 7-H14

CAGGTCCAAGTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTG
AAGCTGTCCTGCAAGCCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGAACTGGG
TGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAATGGATTGGTATGATTGATCCTTCAGA
CAGTGAAACTCACTACAATCAAATGTTCAAGGACAAGGCCACATTGACTGTTGAC
AAATCCTCCAACACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTG
CGGTCTATTACTGTGCGCAGATCTACTATGCTTACGACAAGGCTTACTGGGGCCA
AGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (SEQ ID NO: 31)

20

Варибельная область легкой цепи 7-H14

GACATTGTGATGTCACAGTCTCCATCCTCCCTAGCTGTGTCAGTTGGAGAGAAGG
TТАCTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTAGCCATCAAAAGAA
CTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTAC
TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGAAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTA
TТАCTGTСAGGAATATTATAGCTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATC
AAA (SEQ ID NO: 32)

25

30

Варибельная область тяжелой цепи 6-B21

GAGGTCCAGCTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGATATCCTGTAAAGGCTTCTGGATACACGTTCACTGACTACTACATGAACTGGGT
GAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTAATCCTCACAA
TGGTGGTACTAGCTTCATCCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGAC
AAGTCCCTCAGCACAGCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTG
CAGTCTATTATTGTGCCCTCTGGGACGAAAGGAGGGGTTTGCTTACTGGGGCCA
AGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (SEQ ID NO: 33)

35

40

Варибельная область легкой цепи 6-B21

GCACTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCTTAGTTGTATCTCTGGGGCAGAGGG
CCACCATCTCATGCAGGGCCAGCAAAAGTGTСAGTACATCTGGCTATAGTTATAT
GCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATCTTGCA

45

TCCAACCTAGAATCTGGGGTCCCTGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAG
CCTTCACCCTCAACATCCATCCTGTGGAGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTG
TCAGCACAGTAGGGAGCTTCCGTACACGTTCCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAAT
AAAA (SEQ ID NO: 34)

5

Варибельная область тяжелой цепи 10-F23

CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCCCAGACCCTCA
GTCTGACTTGTCTTTCTCTGGGTTTTCACTGAGCACTTTTGCTATGGGTGTAGGCT
GGATTCGTCAGCCTTCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGCTGGCACACATTTGGTGGGA
TGATGATAAGTACTATAACCCAGCCCTGAAGAGCCGGCTCACAATCTCCAAGGAT
ACCTCCAAAAACCATGTATTCCTCAAGATCGCCAATGTGGACACTGCAGATACTG
CCACATACTACTGTGCTCGAATGCCGCTAACTTTCTACTTTGACTACTGGGGCCAA
GGCACCCTCTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 35)

10

15

Варибельная область легкой цепи 10-F23

GATGTTTTGCTGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGC
CTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGTAATGGACACACCTATT
TAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGT
TTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACA
GATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACT
GCTTTCAAGGTTACATGTTCCGTTTCAGTTCCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAAT
AAAA (SEQ ID NO: 36)

20

Варибельная область тяжелой цепи 6-A12

CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCCCAGACCCTCA
GTCTGACTTGTCTTTCTCTGGGTTTTCACTGAGAACTTTTGCTATGGGTGTAGGC
TGGATTCGTCAGCCTTCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGCTGGCACACATTTGGTGGG
ATGATGATAAGTACTATAACCCAGCCCTGAAGAGCCGGCTCACAATCTCCAAGGA
TACCTCCAAAAACCGATTTCCTCAAGATCGCCAATGTGGACACTGCAGATACT
GCCACATACTACTGTGCTCGAATGCCGCTAACTTTCTACTTTGACTACTGGGGCCA
AGGCACCCTCTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 37)

30

Варибельная область легкой цепи 6-A12

GATGTTTTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGC
CTCCATCTCTTGTAGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGTAATGGAAACACCTATT
TAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGT
TTCCACCCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACA
GATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACT
GCTTTCAAGGTTACATGTTCCGTTTCAGTTCCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAAT
AAAA (SEQ ID NO: 38)

40

Варибельная область тяжелой цепи 6-M8

CAGGTCCAAGTGCAGCAGCCTGGGGCTGAACTTGTGATGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGCTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGT
GAAACAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATCGGAGAGATTGATCCTTCTGA

45

TAGTTATACTAACTACAATCAAAAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGAC
AAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTG
CGGTCTATTA CTGTACAAGACAGGGTAGTACCTACGCGTGGGGTCAAGGAACCTC
AGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 39)

5

Варибельная область легкой цепи 6-M8

GATATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAATCCAGTCACTCTTGGAACATCAG
CTTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTTAT
TTGTATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATTTATCAGAT
GTCCAACSTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTAGCAGTGGGGTCAGGAACT
GATTTACACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGGTGTATTACT
GTGCTCAAAATCTAGAACTTCTCCGACGTTCCGGTGGAGGCCACCAAGCTGGAAAT
CAAA (SEQ ID NO: 40)

10

15

Варибельная область тяжелой цепи 2-A3

GAGGTCCAGCTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGATGTCCTGTAAGGCTTCTGGATACACATTCAGTCACTACTACATGATGTGGGT
GAAGCAGAGTCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTAATCCTTACAAT
GGTGGTTCTAGCTACAACCCGAAGTTCAAGGGCAGGGCCACATTGACTGTAGACA
AATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGC
AGTCTATTA CTGTGCAAGAGGGACTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTC
TCTGCA (SEQ ID NO: 41)

20

Варибельная область легкой цепи 2-A3

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAG
CCTCCATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTAGATAGTGCTGGAAAGACATA
TTTGAATTGGTTGTTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATGTATCTG
GTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGCGGATCAGGGA
CAGATTTCACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTA
TTGCTGGCAAGGTACACATTTTCCGTACACGTTCCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAA
ATAAAA (SEQ ID NO: 42)

30

Варибельная область тяжелой цепи 6-O17

CAGGTCCA ACTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTTGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGTTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTACCAGCTACTGGATGCACTGGAT
AAAGCAGAGACCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAGAGATTAACCCTAGCAA
TGGTGGTTCTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAGGCCACACTGACTGTAGAC
AAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTG
CGGTCTATCACTGTAAAAGCAGAGGCTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGT
CTCCTCA (SEQ ID NO: 43)

35

40

Варибельная область легкой цепи 6-O17

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAG
CCTCCATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTAGATAGTTATGGAAAGACATA
TTTGAATTGGTTGTTACAGCGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTATCTG

45

GTGTCTAAATTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGA
CAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAATTTATTA
TTGCTGGCAAGGTACACATTTTCCCTCACACGTTCCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAA
ATAAAA (SEQ ID NO: 44)

5

Варибельная область тяжелой цепи 3-G5

CAGGTTCACTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGCGAGGCCTGGGGCTTCAGTGA
AACTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACAAGCTATGGTATAAGCTGGGT
GAAACAGAGAACTGGACAGGGCCTTGAGTGGATTGGAGAGATTTTCCCTAGAAG
TAGTAATACTTACTATAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGAC
AAGTCCCTCAGCACAGTGTACATGGAGTCCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTG
CGGTCTATTTCTGTGCAAGAGAGGGGGCCTGGCCTGGTTTGCTTACTGGGGCCA
AGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (SEQ ID NO: 45)

10

15

Варибельная область легкой цепи 3-G5

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCTGGTTACCATTTGGACAACCAG
CTTCCATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATACTAATGGAAACACCTAT
TTGAATTGGTTATTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAACGCCTAATCTATCTGG
TGTCTAAATTGGACTCTGGAATCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGAC
AGATTTACACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTAC
TGCTTGCAAGTACACATTTTCCATTCACGTTCCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAA
TAAAA (SEQ ID NO: 46)

20

Варибельная область тяжелой цепи 6-A15

GAGGTCCAGCTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGATGTCCTGTAAGGCTTCTGGATACACAATCACTGACTACTACATGATGTGGTT
GAAGCAGAGTCATGGAAAGAGCCTTGAATGGATTGGAGATATTAATCCTTACACT
GGTGGTACTAGCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGAC
AAATCCTCCAGCACAGCCTACCTGCAGCTCCACAGCCTGACATCTGAGGACTCTG
CAGTCTATTAAGTGTGCAAGAGGGGCCTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGT
CTCCTCA (SEQ ID NO: 47)

30

Варибельная область легкой цепи 6-A15

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCTGGTTACCATTTGGACAACCAG
CCTCCATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTAGATAGTGATGGAAAGACATA
TTTGAATTGGTTGTTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTATCTG
GTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGA
CAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTA
TTGCTGGCAAGGTACACATTTTCCGTACACGTTCCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAA
ATAAAA (SEQ ID NO: 48)

35

40

Варибельная область тяжелой цепи 10-K10

GAGGTCCAGCTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGATGTCCTGTAAGGCTTCTGGATACACAATCACTGACTACTACATGATGTGGTT
GAAGCAGAGTCATGGAAAGAGCCTTGAATGGATTGGAGATATTAATCCTTACACT
GGTGGTACTAGCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGAC

45

AAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTG
CAGTCTATTACTGTGCAAGAGGGGCCTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGT
CTCCTCA (SEQ ID NO: 49)

5 Вариабельная область легкой цепи 10-K10

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCTGGTACCATTGGACAACCAG
CCTCCATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTAGATAGTGATGGAAAGACATA
TTTGAATTGGTTGTTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTATCTG
GTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGA
10 CAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTA
TTGCTGGCAAGGTACACATTTTCCGTACACGTTCCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAA
ATAAAA (SEQ ID NO: 50)

Вариабельная область тяжелой цепи 6-P20

15 GAGGTCCAGCTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGATATCCTGTAAGGCTTCTGGATACACGTTCACTGACTACTACATGAACTGGGT
GAAGCAGAGCCATGGCAGGAGCCTTGAGTTGATTGGAGATATTAATCCTAACAAT
GGTGGTTCTAACTTCAACCAGAAGTTCAGGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACA
AGTCCCTCCAGCACAGCCTATATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGC
20 AATCTATTACTGTGCAAGAATGGGTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTC
TCTGCA (SEQ ID NO: 51)

Вариабельная область легкой цепи 6-P20

25 GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCTGGTACCATTGGACAACCAG
CCTCCATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTACATAGTGATGGAAAGACATA
TTTGAATTGGATGTTCCAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTATCTG
GTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTTACAGGTTCACTGGCGGTGGATCAGGGA
CAGATTTACACTGCAAATCAGCAGAGTGGAGACTGAGGATTTGGGAGTTTATTA
TTGCTGGCAAGGTACACATTTTCTCGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAA
30 ATCAAA (SEQ ID NO: 52)

Вариабельная область тяжелой цепи 7-O8

35 GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAACTGGTCAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCCTGACTACTACATACTGGGT
GAAGCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAGTACATTGGAGAGATTTATCCTGGAAG
TGGTAATACTTACTACAATGGGAAGTTCAGGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGA
CAAGTCCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCT
GCAGTCTATTTCTGTGGTAGTGGCTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCT
40 CACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 53)

Вариабельная область легкой цепи 7-O8

45 GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCTGTTACCATTGGACAGCCAGC
TTCCATTTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTAATGGAAAACCTATT
TGAATTGGTTATTACAGAGTCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTAATCTATCTGGT
GTCTAAACTGGAATCTGGAGTCCCTGACAGATTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACA

GATTTTACACTGAAACTCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTATATTACT
GCGTGCAAGGTACACATTTCCCATTCACGTTCCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAAT
AAAA (SEQ ID NO: 54)

5 Последовательности крысиных МАт

Тяжелая цепь A11B1_16G7

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGTTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGGAGCAACTGGTGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCC
TGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTCAATAAGAATTATTGGATGTGC
10 TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTTATAAT
GGTGTATGGCAACACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTCACCATCTCCA
AAACCTCGTCGACCACGGTGA CTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGTCGCGGACAC
GGCCATCTATTTCTGTGCGAGACTACTTAATATGTGGGGCCCAGGCACCCTGGTC
ACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCACTGGCCCCCTGCTG
15 CGGGGACACACCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTC
CCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGA ACTCGGGCACCCTCACCAATGGGGTACGC
ACCTTCCCCTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGA
GCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCACCCAGCCACCAA
CACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCC
20 ACCCCCTGA ACTCCC GGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCCAAG
GACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGC
GCACCGCCCGGCCCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGG
TCAGCACCCCTCCCATCGCGCACCAAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGT
25 GCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCC GGGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAG
CCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGG
AGCTGAGCAGCAGGTCCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTC
CGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACA ACTACAAGA
CCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTC
30 AGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCAC
GAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCC GCTCTCCGG
GТАААТАG (SEQ ID NO: 55)

Легкая цепь A11B1_16G7

35 ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTACTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCTGACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGC
TGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGAGCATTGGCAATGC
ATTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATACT
GCAGCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGA
40 CAGAGTTC ACTCTCACCATCAGTGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTA
CTGTCAAAGCTATTATTTTACTAGTGTTAGTAGTTATGGCAATGCTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCC
ACCAGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAAT
AAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAA
45 CTGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCT
CAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACAC

CTGCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGA
CTGTTAG (SEQ ID NO: 56)

Тяжелая цепь A11B1_16E10

5 ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGA
CACTCACCTGCAGAGTCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCAGTTATTATATGTGTTGG
GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGCATGTATTGGTACTACTC
GTGGTAGCACTTACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATTCTAAAAT
10 CTCGTCGACCACGGTGACTCTACAAATGACCAGTCTGACAGACGCGGACACGGCC
ACCTATTTCTGTGCGAGAGATGCTACTGGTTATAGGATTAACACGATTGGCCTCT
ATTTTAATTTGTGGGGCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAA
GGCTCCATCAGTCTTCCCACTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCAGCTCCACG
GTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCT
15 GGAACTCGGGCACCCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTC
CTCAGGCCCTTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCC
GTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACCAACACCAAAAGTGGACAAGACCGTT
GCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCCTGAACTCCCGGGGGGAC
CGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACC
20 CCCGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAG
TTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCGCCCGGCCGCGCTACGG
GAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCTCCCCATCGCGCACCC
AGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCC
CGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGA
25 AAGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTTCGGTCAGCC
TGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAA
GAACGGGAAGGCAGAGGACAACACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCG
ACGGTCTCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCG
GGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCAACAACCACTACACG
30 CAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAATAG (SEQ ID NO: 57)

Легкая цепь A11B1_16E10

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCGTTCGAATTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGGAGGCTGCTGT
35 GGGAGGCACGCCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGACCATTTACAGTTACTTA
TCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGAAGCGT
CCAAACTGGCCTCTGGGGTCCCATCGCGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGA
CTACACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTC
AAAGCTATCATGGTACTGCTAGTACTGAATATAATACTTTCGGCGGGGGGACCGA
40 GGTGGTGGTCAGAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCCACCAGCT
GCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACT
TTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCAT
CGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAG
CACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAA
45 GGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG
(SEQ ID NO: 58)

Тяжелая цепь A11B1_15G10

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGCAGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGCAGCCC
TGACATTACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTGGCAATTATTGGATATGC
5 TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGTTGGAGTGGATCGCGTGCATTGGTACTA
TТАCTAGTAGGACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATTTCCAA
AACCTCGTCGACCACGGTGA CTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACG
GCCACGТАТТТCTGTGCGAGAGGTGCGGTTGTTAGTAGTGGTAATGCTCCCTACT
ACTTTACCTTGTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAA
10 GGCTCCATCAGTCTTCCCCTGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCAGCTCCACG
GTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCT
GGAАCTCGGGCACCCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTC
CTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTГAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCC
GTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTT
15 GCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCCCTGAACTCCCGGGGGGAC
CGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACC
CCCGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAG
TTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCCGCCCGGCCGCGCTACGG
GAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCTCCCCATCGCGCACC
20 AGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCC
CGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGA
AGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCCGTCAGCC
TGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAA
GAACGGGAAGGCAGAGGACAАCTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCG
25 ACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCCACGAGTGAGTGGCAGCG
GGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGACAACCACTACACG
CAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAААТАG (SEQ ID NO: 59)

Легкая цепь A11B1_15G10

30 ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCATTCGAATTGACGCAGACTCCATCCTCCGTGGAGGCAGCTGT
GGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTAGTTACTTA
TCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCAT
CCTACTCTGGAATCTGGGGTCCCATCGCGGTTTAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGA
35 GTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTTCTGTC
AAAGCTATTATGGTGTACTTTTAGTGGTTTTGCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGT
GGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACCAGCTGCTG
ATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCC
CGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAАCTGGCATCGA
40 GAACAGTAAAACACCGCAGAAТTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGCACT
CTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTG
ACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ
ID NO: 60)

45 Тяжелая цепь A11B1_14H1

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGA

CACTCACCTGCAAAGCCTCTGGAATCGACTTCAATAACTATTGGATAACCTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTTATGTTGGAATT
ACCGGCCGCACATGGTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAG
GCCTCGAGCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCC
5 ACCTATTTCTGTGCGAGGAATGGTGTGGTGGTATTTATGCTCTTAACTTGTGGGG
CCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTC
CCACTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCC
TGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTGGGCACCCT
10 CACCAATGGGGTACGCACCTTCCCCTCCGTCGGCAGTCCCTCAGGCCTCTACTCG
CTGAGCAGCGTGGTGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTG
GCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGC
AGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCT
TCCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACATG
15 CGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACAT
AAACAACGAGCAGGTGCGCACCGCCCGGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAA
CAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGG
GGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAG
AAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATG
GGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCCGGTCAGCCTGACCTGCATGATC
20 AACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCA
GAGGACAACACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTC
CTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTCA
CCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTC
CCGCTCTCCGGGTAATAG (SEQ ID NO: 61)

25

Легкая цепь A11B1_14H1

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCACATTTGCACAAGTGCTGACCCAGACTGCATCGTCCGTGTCTGCAGCTGT
GGGAGGCACAGTCACCATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATAATAAT
30 TGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACA
GGGCATCCACTCTGACATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGG
GACACAGTTCACCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGCTGCCACTTAC
TACTGTGCAGGCGGTTATAGTGGTAATATTTACGTAATGATTTCCGGCGGAGGGA
CCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACC
35 AGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAA
TACTTTCCCGATGTCACCGTACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTG
GCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAG
CAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAGAGTACACCTG
CAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGT
40 TAG (SEQ ID NO: 62)

Тяжелая цепь A11B1_13G4

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGGAGCAGCTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGGATCCC
45 TGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAATACCTACTGGGCATGC
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATGAATCCT
GCTAGTAGTGGTAGCTCTTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCT
CCAAAACCTCGTCGACCACGGTGA CTCTGCACATGCCAGTCTGACAGCCGCGGA

CACGGCCACCTATTTCTGTGCGAAATGGGATACTGCTTTCGATGTGTGGGGCCCA
GGCACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCAC
TGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGT
5 CAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCCCTACC
AATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCGGCAGTCCTCAGGCCTCTACTCGCTGA
GCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCCTCACCTGCAACGTGGCCC
ACCCAGCCACCAACACCAAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCA
AGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCC
10 CAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTACATGCGTGG
TGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACA
ACGAGCAGGTGCGCACCGCCCGGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCA
CGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGCAA
GGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAAC
CATCTCCAAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCC
15 TCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTTCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGG
CTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGA
CAACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTAC
AGCAAGCTCTCAGTGCCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTCACCTGCT
CCGTGATGCACGAGGCCTTGACAACCACTACACGAGAAGTCCATCTCCCGCTC
20 TCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 63)

Легкая цепь A11B1_13G4

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCCGATGTTGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGGAGGCAGC
25 TGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTAGCTA
CTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGGT
GCATCCAATCTGGAGTCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGA
CAGAGTACACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTA
CTGTCAAAAATAATGCTATTGATACTTATGGTCATGCTTTCGGCGGAGGGACC
30 GAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCCACCAG
CTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATA
CTTCCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCCACCAAACTGGC
ATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCA
GCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCA
35 AGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTA
G (SEQ ID NO: 64)

Тяжелая цепь A11B1_13C3

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
40 GTCAGGAGCAGCTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCC
TGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTTAGTAGCAACTATCACATCTGC
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTTGATCGCATGATTTATGTTG
GTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCA
AATCCTCGTCGACCACGGTAGCTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACAC
45 GGCCACCTATTTCTGTGGGAGAATGTTAACTTGTGGGGCCCAGGCACCCTGGTC
ACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCTGCTG
CGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTC
CCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCCCTACCAATGGGGTACGC

ACCTTCCCCTCCGTCGGCAGTCCTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGA
GCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCCTCACCTGCAACGTGGCCACCCAGCCACCAA
CACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCC
5 ACCTTCCCCTCCGTCGGCAGTCCTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGA
GACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAAACGAGCAGGTGC
GCACCGCCCGGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGG
TCAGCACCCCTCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGT
10 GCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG
CCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCGGGAGG
AGCTGAGCAGCAGGTGCGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTC
CGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACCTACAAGA
CCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTC
AGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCAC
15 GAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAAAT
AG (SEQ ID NO: 65)

Легкая цепь A11B1_13C3

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
20 GTGCCATATGTGACCCTGTGCTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCGGCTGTG
GGAGTCACAGTCACCATCAACTGCCAGTCCAGTCCGAGTGTTTATAGTAACTACT
TATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTCATCTATCTGGC
ATCTACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACA
CAGTTCACTCTACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACT
25 GTGCAGGCACTTATAGTGGTAATATTTGGTCTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGT
GGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACCAGCTGCTGATC
AGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCCCGA
TGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGAGAA
CAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGCACTCTG
30 AACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACC
CAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID
NO: 66)

Тяжелая цепь A11B1_12F2

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
35 GTCAGCAGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCC
TGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCGGCTATCATATGTGC
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCTTTGGTGT
ATACTGGTACCACTACCTACGCGAGCTGGGCGAAAGGTGATTACCATCTCCAA
40 AACCTCGTCGACCACGGTGACTCTACAAATGACCAGTCTAACAGTCGCGGACACG
GCCACCTATTTCTGTGCGAGAATCAGTGCTGAAAATGGTGGGGACTTGTGGGGCC
CAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCC
ACTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTG
GTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCCCTCA
45 CCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGCCTCTACTCGCT
GAGCAGCGTGGTGGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGC
CCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAG
CAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTTCATCTTCC

CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTCACATGCGT
GGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAA
CAACGAGCAGGTGCGCACCCGCCCGCCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAG
CACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGC
5 AAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAA
ACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGC
CCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTTCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAAC
GGCTTCTACCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAG
GACAACTACAAGACCACGCCGACCGTGTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCT
10 ACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTCACCTG
CTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGC
TCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 67)

Легкая цепь A11B1_12F2

15 ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGT
GGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGCAACTACTTT
TCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCGT
CCTACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGA
20 GTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATTCTGCCACTTACTACTGTC
AGTGCACCTTATGGTAGTAGTAGTACTGGTTTTGGTTTCGGCGGAGGGACCGAGGT
GGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCCCATCTTCCCACCAGCTGCT
GATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTC
CCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCG
25 AGAACAGTAAAACACCCGAGAAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGCA
CTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGG
TGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG
(SEQ ID NO: 68)

Тяжелая цепь A11B1_11D10

30 ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGA
CACTCACCTGCATGGCCTCTGGAATCGACTTCAGTAGCGGCTACGGCATGTGGTG
GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTATATCGGATACATTGATACTGGT
35 GATGATAACACATACTACCGCAACTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAA
ACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGTCGCGGACACGG
CCACCTATTTCTGTGCGAAAGGGGGCGCCATAGACCTCTGGGGCCCAGGGACCCT
CGTCACCGTCTCTTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCT
GCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTA
40 CCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCTCACCAATGGGGTA
CGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCCTCAGGCCTTACTCGCTGAGCAGCGTGG
TGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCAC
CAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTG
CCCACCCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCC
45 AAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG
TGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACACGAGCAGG
TGCGCACCCGCCCGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCG
TGGTGAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCA

AGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA
AAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGG
AGGAGCTGAGCAGCAGGTCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCC
TTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACCTACAA
5 GACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTC
TCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGC
ACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAA
ATAG (SEQ ID NO: 69)

10 Легкая цепь A11B1_11D10

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGACTCCTACTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCTGACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGC
TGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTAGTTAC
TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGG
15 CATCCACTCTAAAATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
AGAGTACACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTATTAT
TGTC AAGCGTATTATCTTAGTAGTAGTATCAGTTATGGTAATACTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCC
ACCAGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAAT
20 AAATACTTTCGGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAA
CTGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCT
CAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACAC
CTGCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGA
CTGTTAG (SEQ ID NO: 70)

25

Тяжелая цепь A11B1_10F9

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCGTCCCTGA
CACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCGGGTATGGCATGTGCTG
30 GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATCGGATACTGATACTGC
TACTGGTACCATTCACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAA
ACCTCGTCGACCACGGTGA CTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGG
CCACCTATTTCTGTGCGAAAGGGGGCGCCATGGACCTCTGGGGCCCAGGGACCCT
CGTCACCGTCTCTTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCT
35 GCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTA
CCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGA ACTCGGGCACCCCTACCAATGGGGTA
CGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCCTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGG
TGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCAC
CAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTG
40 CCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCC
AAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG
TGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGG
TGCGCACCCGCCCGGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCG
TGGTCAGCACCTCCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCA
45 AGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA
AAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGG
AGGAGCTGAGCAGCAGGTCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCC
TTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACCTACAA

GACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTC
TCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGC
ACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCCTCTCCGGGTAA
ATAG (SEQ ID NO: 71)

5

Легкая цепь A11B1_10F9

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTACTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCTGACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGC
TGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTAGCTA
10 CTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGG
ACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGA
CAGAGTACACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTA
TTGTCAAAGCTATGCTTATAGTAGTAGTAGCAGTTATGGTAATGCTTTCGGCGGA
GGGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCC
15 CACCAGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAA
TAAATACTTTCGGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACA
ACTGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACC
TCAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACA
CCTGCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTG
20 ACTGTTAG (SEQ ID NO: 72)

Тяжелая цепь A11B1_7H12

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGA
25 CACTCACCTGCACAGGCTCTGGAATCGACTTCAGTAGCAGCTACTGGATATGCTG
GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATCGATGGTAG
TGATGGTAACACTTACTACGCGAGCTGGGCGAGAGGCCGATTCACCATCTCCAAA
ACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGGCCAGTCTGACAGCCGCGGACACGG
CCACCTATTTCTGTACGAGAGATCTCAGGTTGTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCA
30 CGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCTGCTGCG
GGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCC
GGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCTCACCAATGGGGTACGCAC
CTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCCTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGC
GTGACCTCAAGCAGCCAGCCGTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACCAACA
35 CCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACC
CCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTTCATCTTCCCCC AAAACCCAAGGAC
ACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC
AGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCA
CCGCCCCGGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCA
40 GCACCCTCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCA
AAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA
GAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGGAGC
TGAGCAGCAGGTTCGGTACGCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGA
CATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACCTACAAGACCA
45 CGCCGACCGTGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGT
GCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAG
GCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCCTCTCCGGGTAAATAG
(SEQ ID NO: 73)

Легкая цепь A11B1_7H12

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCTGACATTGTGCTGACCCAGACTCCAGCCTCGGTGTCTGCAGC
5 TGTGGGAGGCACAGTCACCATCAACTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTATAGTAAC
AATGCCTTAGCCTGGC ATCAGCAGAAACCAGGGCAGCGTCCCAACCTCCTGATCT
ACAAGGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATC
TGGGACACAGTTTACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACT
TACTACTGTCTAGGCGAATTTAGTTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCCG
10 AGGGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTC
CCACCAGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGA
ATAAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAAC
AACTGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAA
CCTCAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTA
15 CACCTGCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGT
GACTGTTAG (SEQ ID NO: 74)

Тяжелая цепь A11B1_7G12

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
20 GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGA
CACTCACCTGCATGGCCTCTGGAATCGACTTCAGTAGCGGCTACGGCATGTGGTG
GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTATATCGGATACATTGATACTGGT
GATGATAACACATACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAA
ACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGTCGCGGACACGG
25 CCACCTATTTCTGTGCGAAAGGGGGCGCCATAGACCTCTGGGGCCCAGGGACCT
CGTCACCGTCTCTTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCACTGGCCCCCT
GCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTA
CCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCTCACCAATGGGGTA
CGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGG
30 TGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCAC
CAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTG
CCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCC
AAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG
TGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGG
35 TGCGCACCGCCCGGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCG
TGGTCAGCACCTCCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCA
AGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA
AAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGG
AGGAGCTGAGCAGCAGGTCCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCC
40 TTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACCTACAA
GACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTC
TCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGC
ACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAA
ATAG (SEQ ID NO: 75)

45

Легкая цепь A11B1_7G12

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGACTCCTACTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCTGACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGC
TGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTAGTTAC
5 TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGG
CATCCACTСТАААТСТGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
AGAGTACACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTATTAT
TGTCААGCGTATTATCTTAGTAGTAGTATCAGTTATGGTAATACTTTCGGCCGGAG
10 GGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCC
ACCAGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAAT
AAATACTTTCGGATGTCACCGTCACTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAA
CTGGCATCGAGAACAGTAAACACCCGACAGAACTTCTGCAGATTGTACCTACAACCT
CAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACAC
15 CTGCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGA
CTGTTAG (SEQ ID NO: 76)

Тяжелая цепь A11B1_6G4

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGCAGCAGCTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGAGGAACCC
20 TGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGAGTCGCCCTCAATCCCTACTACTATATGTGC
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCGTGGATGCT
GATAGTAGTGGTAGCACTTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCT
CCAAAACCTCGTCGACCACGGTGA CTCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAGAATCGGTTGACTATAGTTCTGTTGGTATT
25 GGCTATGTACATGGTACGGATGGCTTGTGGGGCCAGGCACCCTGGTCACCGTCT
CCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTACTGGCCCCCTGCTGCGGGGA
CACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAG
CCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCC
CGTCCGTCGGCAGTCCTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGAC
30 CTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCACCCAGCCACCAACACCAA
AGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCCCT
GAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCC
TCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGA
TGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCGC
35 CCGGCCCGCCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAACAC
CCTCCCCATCGCGCACCAAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGT
CCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGG
GCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAG
CAGCAGGTTCGGTACGCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATC
40 TCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACACTACAAGACCACGCC
GACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCC
ACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCT
TGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ
45 ID NO: 77)

Легкая цепь A11B1_6G4

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCCGACATCGTGGTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGC
TGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGCAACTA
5 CTTTTCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGG
GCGTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGA
CAGAGTTCACCTCTACCCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTA
CTGTCAATGCACTTACGGTAGAAGTAATAGTAATTTTTTTTATGGTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCC
10 ACCAGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAAT
AAATACTTTCCCGATGTCACCGTACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAA
CTGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCT
CAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACAC
CTGCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGA
15 CTGTTAG (SEQ ID NO: 78)

Тяжелая цепь A11B1_6F9

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCCGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCCTCCCTGAC
20 ACTCACCTGCACAGCCTCTGGATCCTCCTTCAGTAGTACCTACTGGAAGTGTGG
GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGATTAATGCTGGT
AGTGGTACCACTTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCGTCTCCAAAA
CCTCGTCGACCACGGTGA CTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGC
CACCTATTTCTGTACGAGAGATAGTGATGGTCGTTTTAGTAGTGGCTACTATTTTA
25 ACTTGTGGGGCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCC
ATCAGTCTTCCCACTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACC
CTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCCTGACCTGGAAGT
CGGGCACCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCTCAGG
CCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCAAC
30 TGCAACGTGGCCACCCAGCCACCAACACCAAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCC
TCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTG
TCTTCATCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCCGA
GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCAC
ATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCGCCCGCCGCGCTACGGGAGCA
35 GCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCTCCCCATCGCGCACCAAGGAC
TGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCC
CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCCTGGAGCCGAAGGTC
TACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCCGGTCAGCCTGACCT
GCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGG
40 GAAGGCAGAGGACAAC TACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTC
CTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGAC
GTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGT
CCATCTCCCGCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 79)

45 Легкая цепь A11B1_6F9

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCACATTTGCCCAAGTGTGACCCAGACTGCATCCCCTGTGTCTGCAGCTGT

GGGAGGCACAGTCACCATCAATTGTCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAAC
TGGTTAGCCTGGTATCAGCAAAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACCTTTGATCGACG
ATGCATCCAAATTGACATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGG
5 GACGCAGTTCACTCTACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTAC
TACTGTCAAGGCGCTTATTATAGTAGTGGTTGGTACTGGGCTTTCGGCGGAGGGA
CCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACC
AGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAA
TACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAATG
10 GCATCGAGAACAGTAAACACCCGACAGAAATCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAG
CAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTG
CAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGT
TAG (SEQ ID NO: 80)

Тяжелая цепь A11B1_6C7

15 ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGCAGCAGCTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGAGGAACCC
TGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGAATCGACTTCAGTAGCTACTACTACATGTG
TTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTTGATCGTATGTATTTATACT
AGTAGTGGTGGCACATGGTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGACTCACCATCTCCA
20 GAAGCACCAGCCTAAACACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGTTTATTCTGGTAGTAGTGATTATCCA
ACTCGGTTGGATCTCTGGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCTCCTTAGGGCAAC
CTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTC
CACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTG
25 ACCTGGAACCTCGGGCACCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGC
AGTCTCAGGCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCA
GCCCGTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGAC
CGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGG
GGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCAC
30 GCACCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGG
TGCAGTTCACATGGTACATAAAACAACGAGCAGGTGCGCACCCGCCCGCCGCGCT
ACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCTCCCCATCGCG
CACCAAGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCA
CTCCCGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAG
35 CCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCCGGT
AGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGG
AGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGAC
AGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGC
AGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTA
40 CACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 81)

Легкая цепь A11B1_6C7

ATGGACACGAGCACCTCCACTGCGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCACAG
GTGCCAGATGTGCCATCGAGATGACCCAGTCTCCACCCTCCCTGTCTGCATCTGTG
45 GGAGAAACTGTCAGGATTAGGTGCCTGGCCAGTGAGGACATTTACAGTGGTATAT
CCTGGTACCAACAGAAGCCAGAGAAACCTCCTACACTCCTGATCTCTGGTGCATC
CAATTTAGAATCTGGGGTCCCACCACGGTTCAGTGCCGGTGGATCCGGGACAGAT
TACACCCTCACCATCGGCGGCGTGCAGGCTGAAGATGTTGCCACCTACTACTGTC

TAGGCGGTTATAGTTTCAGTAGTACCGGTTTGACTTTTGGAGCTGGCACCAAGGT
GGAAATCAAACGTGATCCAGTTGCGCCTTCTGTCCTCCTCTTCCCACCATCTAAGG
AGGAGCTGACAACCTGGAACAGCCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCC
CGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGA
5 GAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGCACT
CTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTG
ACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ
ID NO: 82)

10 Тяжелая цепь A11B1_6B6

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGCAACATCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCT
GACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTCACTACCGGCTATCACATGTGCT
GGGTCGCGCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGTTTTGGTGTTTA
15 TACTAGTACCACTACCTACGCGAGCTGGGCGAAAGGTTCGATTCACCATCTCCAAA
ACCTCGTCGACCACGGTACTCTACAAATGACCAGTCTAACAGTCGCGGACACGG
CCACCTATTTCTGTGCGAGAATCAGTGCTGAAGATGGTGGGGACTTGTGGGGCCC
AGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCA
CTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGG
20 TCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCCTGGAACCTCGGGCACCCCTCAC
CAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGCCTCTACTCGCTG
AGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCC
CACCCAGCCACCAACACCAAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGC
AAGCCCATGTGCCACCCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCC
25 CCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTCACATGCGTG
GTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAAC
AACGAGCAGGTGCGCACCGCCCGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGC
ACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGCA
AGGAGTTC AAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAA
30 CCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCC
CTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACG
GCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGG
ACAAC TACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTA
CAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGC
35 TCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCT
CTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 83)

Легкая цепь A11B1_6B6

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
40 GTGCCAGATGTGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGT
GGGAGGCACAGTCACCATCACGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGCAACTACTTT
TCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCGT
CCTACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACACA
GTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATTCTGCCACTTACGCCTGTC
45 AGTGCACTTATGGTAGTAGTAGTACTGGTTTTGGTTTCGGCGGAGGGACCGAGGT
GGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACCAAGCTGCTG
ATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCC
CGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGA

GAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGCACT
CTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTG
ACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ
ID NO: 84)

5

Тяжелая цепь A11B1_5F7

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGA
CACTCACCTGCAAAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGTACTTCTGGATATGCTGG
10 GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGAGCGCATGCATCTATGGTGAT
AGTAGTGGTAGTAGTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCA
AAACCTCGTCGACCACGGTGA CTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACAC
GGCCACCTATTTCTGTGCGAGTTATGGTAGTAGTATTACTACTCTAATTTAT
GGGGCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGT
15 CTCCCCTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGC
TGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGA ACTCGGGCA
CCCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGCCTCTA
CTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAAC
GTGGCCACCCAGCCACCAACACCAAGTGACCAAGACCGTTGCGCCCTCGACA
20 TGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCA
TCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTAC
ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTA
CATAACAACGAGCAGGTGCGCACCCGCCCGCCGCTACGGGAGCAGCAGTT
CAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTG
25 AGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACC
ATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCGGTCAGCCTGACCTGCATG
ATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAG
GCAGAGGACAAC TACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTAC
30 TTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCT
TCACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGACAAACCACTACACGCAGAAGTCCAT
CTCCCGCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 85)

Легкая цепь A11B1_5F7

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCATATGTGACCCTGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCACGTCTGCGGCTGTG
GGAGGCACAGTACCATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATAACAAC T
ACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACGCCTGATCTACGA
ATCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTT CAGAGGCAGTGGATCTGGG
40 GCACAGTTCACTCTACCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACT
ACTGTCTAGGCGCATATTATACTACTCTTGATTTCCGGCGGAGGGACCGAGGTGGT
GGTCAGAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACCAGCTGCTGATC
AGGTGGCAACTGGAACAGTACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCCCGA
TGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCCACCAAACA ACTGGCATCGAGAA
45 CAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGCACTCTG
ACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACC
CAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID
NO: 86)

Тяжелая цепь A11B1_5D7

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGGAGCAGTTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCC
5 TGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGATTCGACTTCAGTAGCAATGCAATGTGCTG
GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTTATAATGGT
GATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTACCATCTCCAAGA
CCTCGTCGACCACGGTGA CTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCGAGAGGTCTCTCTAATTGGAATAGGGATAACTTATGGGGC
10 CCTGGCACCTGGTCAACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCC
ACTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTG
GTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACTCGGGCACCTCA
CCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCTCAGGCCTTACTCGCT
GAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCGTCACCTGCAACGTGGC
15 CCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAG
CAAGCCCATGTGCCACCCCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTCACATGCGT
GGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAA
CAACGAGCAGGTGCGCACCGCCCGGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAG
20 CACGATCCGCGTGGTCAACACCTCCCCATCGCGCACCAAGGACTGGCTGAGGGGC
AAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAA
ACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGC
CCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTTCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAAC
GGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAG
25 GACAAC TACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCT
ACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTCACCTG
CTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGC
TCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 87)

30 Легкая цепь A11B1_5D7

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCACATTTGCCCAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTG
GGAGGCACAGCCACCATCAACTGCCAGGCCAGTCAGAGTCTTTATAGTCCCAAGA
ATTTAGCCTGGTATCAGCAGACACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATTC
35 TGCATCGAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGG
ACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGACGTGTGACGATGCTGCAATTTACT
ACTGTCAAGGCGAATTTAGTTGTA CTACTGCTGCTTGT TTTGCTTTTGGCGGAGGG
ACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCCAC
CAGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAA
40 АТАCTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACA ACT
GGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCA
GCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCT
GCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACT
GTTAG (SEQ ID NO: 88)

45

Тяжелая цепь A11B1_5A7

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGTCTTTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGAC
ACTCGCCTGCACAGCTTCGGGATTCTCCTTCAGTAGCTACTACTACATCTGCTGGG
5 TCCGCCAGGCTCCAGGGACGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTAATACTGGTA
GTGATGACACTCACTACGCGAGCTGGTTGAAAGGCCGATTACCTTCTCCAAGGC
CTCGTCGACCACGTTGACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCC
ACCTATTTCTGTGCGAGATCATCTGGTAGTAGTGATGATGCTTATGATCTCTGGGG
10 CCCAGGCACCCTGGTCACTGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTC
CCTACTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCC
TGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCC
CACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCCTCAGGCCTCTACTCG
CTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACTGCAACGTG
15 GCCACCCAGCCACCAACACCAAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGC
AGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCT
TCCCCCAAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACATG
CGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACAT
AAACAACGAGCAGGTGCGCACCCGCCCGCCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAA
20 CAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGG
GGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAG
AAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATG
GGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTTCGGTCAGCCTGACCTGCATGATC
AACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCA
25 GAGGACAACACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTC
CTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTCA
CCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGACACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTC
CCGCTCTCCGGGTAATAAG (SEQ ID NO: 89)

Легкая цепь A11B1_5A7

30 ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTGAACCTGT
GGGAGGCGCAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTGGTAGTAATTT
AGCCTGGTATCAGCACAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATTTTGA
TCCAGCCTGGCATCTGGGGTCTCGTCGCGGTTCAAGGGCGGTAGATCTGGGACAC
35 AGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGT
CACTGTACTTATTATCCTCTTAGTTATGTTACTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGT
GGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACCAGCTGCTGATC
AGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCCCGA
TGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGAGAA
40 CAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGCACTCTG
ACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACC
CAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID
NO: 90)

45 Тяжелая цепь A11B1_4E1

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGACATCCCTGA

CACTCTCCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTCGGTAGCTATTATTATATGTGCTGG
GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTGATGTTGGTA
GTAGTGGTGACACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTCACCATCTCCAA
AACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACG
5 GCCACCTATTTCTGTGCGAGAGATGATACTGCTGCTGGTGGTTTTGGTAATTTGGA
ATTGTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCA
TCAGTCTTCCCCTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCAGCTCCACGGTGACCC
TGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTC
10 GGGCACCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGC
CTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCT
GCAACGTGGCCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCT
CGACATGCAGCAAGCCATGTGCCACCCCCCTGAACTCCCAGGGGGGACCGTCTGT
CTTCATCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCCGAG
15 GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACAT
GGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCCGCCCGCCGCTACGGGAGCAGC
AGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCCAGGACTG
GCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCAGCCCC
CATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCCTGGAGCCGAAGGTCTA
CACCATGGGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCCGTCAGCCTGACCTG
20 CATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGG
AAGGCAGAGGACAACACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCC
TACTTCCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACG
TCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTC
CATCTCCCGCTCTCCGGGTAATAG (SEQ ID NO: 91)

25

Легкая цепь A11B1_4E1

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCATTCGAATTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGAACCTGT
GGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCTACTTT
30 TCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATTTACCAGGCAT
CCTACTCTGGCTTCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGA
TTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTC
AAAACAATTATGGTAGGGGTAGTGGTAGTTATTTTTTTGGTTTTCGGCGGAGGGAC
CGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCCACCA
35 GCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAAT
ACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGG
CATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGC
AGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGC
AAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTT
40 AG (SEQ ID NO: 92)

Тяжелая цепь A11B1_3H9

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGA
45 CACTCACCTGCAAAGCCTCTGGAATCGACTTCAGTAGCGGCTACGGCATGTGGTG
GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTATATCGGATACATTGATACTGGT
AGTGGTAGCACTTACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAA
CCTCGTCGACCATGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGTCGCGGACACGGC

CACCTATTTCTGTGCGAAAGGGGGCGCCATAGACCTCTGGGGCCCAGGGACCCTC
GTCACCGTCTCTTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCACTGGCCCCCTG
CTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTAC
CTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCTCACCAATGGGGTAC
5 GCACCTTCCCGTCCGTCGGCAGTCCTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGT
GAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCCTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACC
AACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGC
CCACCCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCCA
AGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGT
10 GAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACACGAGCAGGT
GCGCACCGCCCGGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGT
GGTCAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAA
GTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA
AGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGA
15 GGAGCTGAGCAGCAGGTCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCT
TCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACACTACAAG
ACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCT
CAGTGCCACAGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCA
CGAGGCCTTGACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTA
20 TAG (SEQ ID NO: 93)

Легкая цепь A11B1_3H9

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGACTCCTACTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCTGACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGC
25 TGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTAGTTAC
TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCGTCCAAGCTCCTGATCTACAGGG
CATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
AGACTACACTCTACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTATTAT
TGTCATAACCTATTATCTTAGTAGTAGTATCAGTTATGGTAATACTTTTCGGCGGAGG
30 GACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCCA
CCAGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATA
AATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAAC
TGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTC
AGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACC
35 TGCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACT
GTTAG (SEQ ID NO: 94)

Тяжелая цепь A11B1_3G2

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
40 GTCAGGAGCAGCTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGAGGGATCCC
TGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCATCTACTGGATTTGC
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCACTACTGTTG
TCAAAAGTGGTAGAACTTACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTC
CAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGAC
45 ACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAGAATTTGTTGATGGTGGTGGTAGTAGTGGTA
GGGACTTGTGGGGCCCAGGCACCCTGGTACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGC
TCCATCAGTCTTCCCACTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTG
ACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGA

ACTCGGGCACCCCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTC
AGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCCTC
ACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCG
5 CCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGT
CTGTCTTCATCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCC
GAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTC
ACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCGCCCGGCCGCGCTACGGGAG
CAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCAGG
10 ACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGG
CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGG
TCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCCGGTCAGCCTGAC
CTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAAC
GGGAAGGCAGAGGACAACACTACAAGACCACGCCGACCGTGTGGACAGCGACGGC
15 TCCTACTTCCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCG
ACGTCTTCACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAA
GTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 95)

Легкая цепь A11B1_3G2

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
20 GTGCCAGATGTGCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGT
GGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTAGGGACTT
ATCCTGGTATCAGCAGAAACCTGGACAGCCTCCCAAGCGCCTAATCTACAAGGCA
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAG
ATTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGT
25 CAACAGGGTTATAGTAGTATTGATGTTGATAATGATTTTCGGCGGAGGGACCGAGG
TGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCCACCAGCTGCT
GATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTC
CCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCG
AGAACAGTAAACACCCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGCA
30 CTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGG
TGACCCAGGGCAGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGGTGACTGTTAG
(SEQ ID NO: 96)

Тяжелая цепь A11B1_3B1

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
35 GTCAGGAGCAGCTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGAGGGATCCC
TGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGATTCGACCTCAGTAGCGGCTATGACATGTG
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTTATGCT
GATTATAGTGGTAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTACCATCT
40 CCAGCAGCACCAGCCTAAACACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCG
CGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGCTACTGGTAATGGTGGTTATGG
ATACTACTTTAACTTGTGGGGGCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAA
CCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCT
CCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGT
45 GACCTGGAACCTCGGGCACCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGG
CAGTCCTCAGGCCTTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCC
AGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGA
CCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCCTGAACTCCCGGG

GGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCA
CGCACCCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAG
GTGCAGTTCACATGGTACATAAACACGAGCAGGTGCGCACCCGCCCGCCGCG
CTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAACACCTCCCCATCG
5 CGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGG
CACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCTGG
AGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTTCG
TCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTG
10 GGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGG
ACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTG
GCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCAC
TACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 97)

Легкая цепь A11B1_3B1

15 ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTACTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCTGACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTGAACC
TGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGTGAGGCCAGTCAGAACATTAATAGCGG
CTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAAG
GCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGA
20 CAGAATTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTA
CTGTCAAACCTATTATTATAGTAGTAGTAGTAGTGATAATGCTTTCGGCGGAGGG
ACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCCAC
CAGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAA
ATACTTTCGGATGTCACCGTCACTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCT
25 GGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCA
GCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCT
GCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACT
GTTAG (SEQ ID NO: 98)

Тяжелая цепь A11B1_2D3

30 ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGA
CACTCACCTGCACAGCTTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCAGTTATTGGATATGCTGG
GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGTATTTATGGTGGTA
35 GTAGTGGTAACATTGCCTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAA
AACCTCGTCGACCACGGTGACTCTACAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACG
GCCACCTATTTCTGTGCGAGAGATATTCCTAGTGATGCTTTCACCTTAGACTTGTG
GGGCCCAGGCACCCTGGTCAACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTC
TTCCCACTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCT
40 GCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCAC
CCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCCTCAGGCCTCTACT
CGCTGAGCAGCGTGGTGGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACTGCAACGT
GGCCCACCCAGCCACCAACACCAAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATG
CAGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGACCGTCTGTCTTCATC
45 TTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACAT
GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACA
TAAACAACGAGCAGGTGCGCACCCGCCCGCCGCTACGGGAGCAGCAGTTCA
ACAGCACGATCCGCGTGGTCAACACCTCCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAG

GGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGA
GAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCAT
GGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCCGGTCAGCCTGACCTGCATGAT
CAACGGCTTCTACCCTTCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGC
5 AGAGGACAАСТACAAGACCACGCCGACCGTGTGGACAGCGACGGCTCCTACTT
CCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTC
ACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGACAACCАСТACACGCAGAAGTCCATCT
CCCGCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 99)

10 Легкая цепь A11B1_2D3

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCACATTTGCCCAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTG
GGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAAAGACAAC
AATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACA
15 AGGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGG
GACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGAAGATGCTGCCACTTAC
TACTGTCAAGGCGAATTCAGTTGTGGTAGTGCTGATTGTATTGCTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCC
ACCAGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAAT
20 AAATACTTTCCCGATGTCACCGTACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAA
CTGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCT
CAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACAC
CTGCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGA
CTGTTAG (SEQ ID NO: 100)

25

Тяжелая цепь A11B1_2A7

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGA
CACTCACCTGCAAAGGCTCTGGAATCGACTTCAGTAGCGGCTACGGCATGTGGTG
30 GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTATATCGGATACATTGATACTGGT
TATGGTAGCACTTACTACGCGAGCTGGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAGA
CCTCGTCGACCACGGTGA CTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGTCGCGGACACGGC
CACSTATTTCTGTGCGAAAGGGGGCGCCATAGACCTCTGGGGCCAGGGACCTC
GTCACCGTCTCTTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCACTGGCCCCCTG
35 CTGCGGGGACACACCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTAC
CTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGA ACTCGGGCACCTCACCAATGGGGTAC
GCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGT
GAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCCTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACC
AACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGC
40 CCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCCA
AGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGT
GAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGT
GCGCACCGCCCGGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGT
GGTCAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAA
45 GTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA
AGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGGCCCTCCCGGGGA
GGAGCTGAGCAGCAGGTCCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCT
TCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAАСТACAAG

ACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCCTCTACAGCAAGCTCT
CAGTGCCACAGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTCACCTGCTCCGTGATGCA
CGAGGCCTTGACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTA
TAG (SEQ ID NO: 101)

5

Легкая цепь A11B1_2A7

ATGGACACGAGGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCACATTTGCAGCCGTGCTGACCCAGACTCCGGCTTCCACGTCTGCAGCTGT
GGGAGGCACAGTCACCATCAATTGTCAGTCCAGTCAGAGCGTGTATCGTAGCAAC
TGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATG
ATGTATTTAATTTGGCATCTGGGGTCCCATCCCGGTTCAAGGGCAGTGGATCTGG
GACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGCCGATGCTGCCACTTAC
TACTGTCAAGGCAGTTATTATAGTGGTAATTGGTACAGTGCTTTCGGCGGAGGGA
CCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACC
AGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAA
TACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAATG
GCATCGAGAACAGTAAACACCCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAG
CAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTG
CAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGT
TAG (SEQ ID NO: 102)

10

15

20

Белковые последовательности моноклональных антител к $\alpha 11\beta 1$

Последовательности крысиных МАт

Сигнальный пептид-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

25

Вариабельная область тяжелой цепи 79E3E3

MDWLWNLLFLMVVAQSAQAQIQLVQSGPEVKKPGESVKISCKASGYTFTDYAMNWW
KQAPGNGLKWMGWINTQTGKPTYADDFKQRFVFSLETSARTTYLQINNLNIEDTAT
YFCTRLGTGNTKGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 145)

30

Вариабельная область легкой цепи 79E3E3

MESQTHVLISLLLCVSGTCGDILINQSPASLTVSAGERVTMSCKSSQSLLYSENNQDYL
AWYQQKPGQFPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYYCEQ
TYRYPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 146)

35

Вариабельная область тяжелой цепи 24E4G6

MELELSLIFIFSLKDVQCEVQLVESGGSLVQPGGSLKLSCVASGYTFSNYWMDWVRQ
SPGKSLEWIGEINTDGRRTNYAPSIKDRFTISRDNASTLYLQMSNVKSDDTAIYYCT
ILRVYPHYFDYWGQGMVTVSS (SEQ ID NO: 147)

40

Вариабельная область легкой цепи 24E4G6

MMSPAQFLFLMLWIQEARGDVVMTQTPPSLVAIGQSVSISCKSSQSLVYSDGETYL
HWFLQSPGRSPKRLIYHVSNLGSGVPDRFSGTGLTDFTLRISRVEAEDLGVYYCAQ
TTHFPPTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 148)

Вариабельная область тяжелой цепи 8H8E9

MAVLVLLLCLVTFPSCALSQVQLKESGPGVLVQPSQTLSTCTVSGFSLTSNSVSWVRQA
PGKGLEWMGAIWSSGGSTDYNSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSLQTEDTAIFYCTR
5 SHWEPFDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 149)

Вариабельная область легкой цепи 8H8E9

MESQTQALISLLLWVYGTCGDIVMTQSPFSLAVSEGEMVTINCKSSQGLLSSGNQKNY
LAWYQQRPGQSPKLLIYYASTRQSGVPDRFIGGGSGTDFTLTISDVQAEDLADYYCL
10 QHYSYPPTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 150)

Вариабельная область тяжелой цепи 6E5C11

MAVLVLLLCLVTFPSCALSQVQLRESGPGVLVQPSQTLSTCTVSGFSLTSNSVTWVRQP
PGKGLEWMGAIWSDGSTDYNSTLKSRLSISRDTSKSQVFLKMSSLQTEDTAIFYCTR
15 SHWEPFDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 151)

Вариабельная область легкой цепи 6E5C11

MESQTQALISLLLWVYGTCGDIVMTQSPLSLAVSEGETVTMNCSSQSLFSSGNQKNY
LAWYQQKPGQSPKLLIYYASTRQSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISDVQTEDLADYYCL
20 QHYNYPPTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 152)

Вариабельная область тяжелой цепи 7D8B10

MDLRLTYVFVAILKGVLCVKEESGGGLVQPGMSVKLSCATSGFIFSDYWMEWVRQ
APGKGLEWVAEIRNKANNYATYYGKSMKGRFTISRDDSKSIVYLQVNSIRSEDTAIY
25 YCAPNFDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 153)

Вариабельная область легкой цепи 7D8B10

MSPVQSLFLLLLWILGTHGDVVLTPPTLSATIGQSVSISCRSSQSLLHSTGNTYLNW
LLQRPGQPQLLIYLVSRLESGVPNRFSASGSGTDFTLKISGIEAEDLGVYYCVQSSHT
30 PYTFGTGKLELK (SEQ ID NO: 154)

Вариабельная область тяжелой цепи 18E10F10

MDIRLSLVFLVLFMKGVQCEVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASRFTFSDYNMAWVR
QAPKKGLEWVATIYHDDSGSYRDSVKGRFTISRNNAKSTLYLQMDSLRSEDMATY
35 YCARHNNGFDYWGQGVMVTVAS (SEQ ID NO: 155)

Вариабельная область легкой цепи 18E10F10

MKWPVRLLVLFVWIPASGGDVVMTQTPVSLPVRLGGQASISCRSSQSLVHSNGNTYL
HWYLQKPGQSPQLLINRVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEPEDLGDYYCLQ
40 STHFPLTFGSGTKLETK (SEQ ID NO: 156)

Вариабельная область тяжелой цепи 40G10H11

MDIRLSLGLVLFKGDQCAVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASRITFTDYMAWVR
QAPTKGLEWVATISSDGGDTFYRDSVKGRFTISRDNASTLYLQMVSLRSEDATY
YCSTDRGAQFGYWGGTLTVSS (SEQ ID NO: 157)

5

Вариабельная область легкой цепи 40G10H11

MAPVQLLGLLIWLPAMRCDIQMTQSPSFLSASVGDRVSINCKASQNVHENLNWYQQ
KLGEAPKRLIYNTNNLQGTGIPSRFSGSGGADYTLTISSLQPEDFATYFCLQHNAFPY
TFGPGTKLELK (SEQ ID NO: 158)

10

Последовательности мышиных МАт

FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

Вариабельная область тяжелой цепи 9-G05

EVQLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGYTFPDYNMDWVKQSHGKSLEWIGYINPDNG
GTIYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDNAVYYCARLDSSGYGYAMDY
WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 103)

15

Вариабельная область легкой цепи 9-G05

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESDNYGISFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASN
LDSEIPARFSGSGSRDFTLIDPVETDDVATYYCQQSYKDPRTFGGGTKLEIK (SEQ
ID NO: 104)

20

Вариабельная область тяжелой цепи 8-P20

KVMLVESGGALVKPGGSLKLSCVASGFTFSNYAMSWVRQTPEKRLEWVATISSGGY
YTYYPDSVKGRFTISRDNARNLTLFLQMSSLRSEDAMFYCAREDDYGRYSYTM DY
WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 105)

25

Вариабельная область легкой цепи 8-P20

DVVMQTPLSLPVS LGDQVSISCRCSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKIS
NRFSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDLG VYFCSTHVPYTFGGGTELEIK
(SEQ ID NO: 106)

30

Вариабельная область тяжелой цепи 8-G15

EVQLQQSGPELVKPGASVRISCKASGYTFTDYIHWVKQKPGQGLECIGEIYPGTDN
TYYSKKFRGKATLTADKSSDTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGDYRGRYFDVWGAG
TTVTVSS (SEQ ID NO: 107)

35

Вариабельная область легкой цепи 8-G15

DVVMQTSLTSLSVTIGQPASISCKSSQSLLSNGKTYLNWLLQRPQSPKFLIYLVSK
LESGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDLG VYYCLQSTHFPWTFGGGTKLEIK
(SEQ ID NO: 108)

40

Вариабельная область тяжелой цепи 8-I14

EVQLQQSGPELVKPGASVKKSCKASGYTFTDYMHVVKQKPGQGLEWIGKIYPGS
GNTHYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCATNYYGYRAMNYWG
5 QGSSVTVSS (SEQ ID NO: 109)

Вариабельная область легкой цепи 8-I14

DIHLTQSPSSLSASLGERISLTCRASQDIYISLNWFQQKPDGTIKLLIYGTSSLDS
GVPKRFSGSRSGSDYSLTISSESEDFADYYCLQYASSPYTFGGGKLEIK (SEQ
10 ID NO: 110)

Вариабельная область тяжелой цепи 9-E16

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYMHVVKQKPGQGLEWIGEIYPGSG
NPYYNEKFKGKATLTADKSSSSAYMQLSSLTSEDSAVYFCARTSYGRVGTGFAYWG
15 QGTLVTVSA (SEQ ID NO: 111)

Вариабельная область легкой цепи 9-E16

NFVMTQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSLLSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVS
NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVETEDLGIYFCSQSSHVPTFGAGTKLELK (SEQ
20 ID NO: 112)

Вариабельная область тяжелой цепи 8-J17

QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTNYWMHVVKQRPGQGLEWIGYINPN
NGYTEYNQRFKDKATLTADRSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSDIITTDYWGQG
25 TTLTVSS (SEQ ID NO: 113)

Вариабельная область легкой цепи 8-J17

DVVMQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSLVYSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVS
NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPWTFGGGKLEIK
30 (SEQ ID NO: 114)

Вариабельная область тяжелой цепи 9-B11

QVQLQQPGAELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSYWMHVVKQRPGQGLEWIGVIDPSD
SYTNYNQKFKGKATLTVDTSSSSAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDDVAMDYWGQGT
35 SVTVSS (SEQ ID NO: 115)

Вариабельная область легкой цепи 9-B11

DIVVTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNFSFIHWYQQKPGQPPKLLIYRASNL
KSGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYYCQQSNEDPYTFGGGKLEIK (SEQ
40 ID NO: 116)

В SEQ ID NO: 117-144, CDR3 выделен жирным шрифтом и подчеркнут в тексте.

Вариабельная область тяжелой цепи 6-O12

5 EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSAASGFTFSDAWMDWVRQSPEAGLEWVAEIRNKA
HNPATYYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDTGIYY**CTLVAPDAMDYWG**
QGTSVTVSS (SEQ ID NO: 117)

Вариабельная область легкой цепи 6-O12

10 DIVMSLSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRASGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYY**CQQYYSYPYTFGGG**TKLEIK
(SEQ ID NO: 118)

Вариабельная область тяжелой цепи 10-L15

15 QVQLQQSGPELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGMIDPSN
SETWLNQKFKDKATLNVDKSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYY**CARYDGYDYWGQ**
TTLTVSS (SEQ ID NO: 119)

Вариабельная область легкой цепи 10-L15

20 NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNSFMHWYQQKPGQPPKLLIYLASN
ESGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDAATYY**CQQNEDPWTFGGG**TKLEIK (SEQ
ID NO: 120)

Вариабельная область тяжелой цепи 7-H14

25 QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKPSGYTFTSYWMNWVKQRPGQGLEWIGMIDPSDS
ETHYNQMFKDKATLTVDKSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYY**CAQIYYAYDKAYWGQ**
GTLVTVSA (SEQ ID NO: 121)

Вариабельная область легкой цепи 7-H14

30 DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSHQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVPDRFTGSGSGTDFSLTISSVKAEDLAVYY**CQEYYSWTFGGG**TKLEIK (SEQ
ID NO: 122)

Вариабельная область тяжелой цепи 6-B21

35 EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGDINPHNG
GTSFIQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYY**CAPLGRKEGFAYWGQ**
LTVSA (SEQ ID NO: 123)

Вариабельная область легкой цепи 6-B21

DTVLTQSPASLVVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGV
PARFSGSGSGTAFTLNHPVEEEDAATYYCQHSRELPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 124)

5

Вариабельная область тяжелой цепи 10-F23

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTFAMGVGWIRQPSGKGLEWLAHIWWDD
DKYYNPALKSRLTISKDTSKNHVFLKIANVDTADTATYYCARMPLTFYFDYWGQG
TTLTVSS (SEQ ID NO: 125)

10

Вариабельная область легкой цепи 10-F23

DVLLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGHTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVS
NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHPFTFGGG
TKLEIK (SEQ ID NO: 126)

15

Вариабельная область тяжелой цепи 6-A12

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLRTFAMGVGWIRQPSGKGLEWLAHIWWDD
DKYYNPALKSRLTISKDTSKNQVFLKIANVDTADTATYYCARMPLTFYFDYWGQG
TTLTVSS (SEQ ID NO: 127)

20

Вариабельная область легкой цепи 6-A12

DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVST
RFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHPFTFGGG
TKLEIK (SEQ ID NO: 128)

25

Вариабельная область тяжелой цепи 6-M8

QVQLQQPGAELVMPGASVKLSCKASGYTFTNYWMHWVKQRPQGLEWIGEIDPSD
SYTNYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTROGSTYAWGQGT
STVSS (SEQ ID NO: 129)

30

Вариабельная область легкой цепи 6-M8

DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSN
LASGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPPTFGGG
TKLEIK (SEQ ID NO: 130)

35

Вариабельная область тяжелой цепи 2-A3

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYMMWVKQSHGKSLEWIGDINPYN
GGSSYNPKFKGRATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARGTYWGQGTLTVSS
A (SEQ ID NO: 131)

40

Вариабельная область легкой цепи 2-A3

DVVMQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSAGKTYLNWLLQRPQGQSPKRLMYLVSK
LDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYY**CWQGTTFPYTF**GGGKLEIK
(SEQ ID NO: 132)

5

Вариабельная область тяжелой цепи 6-O17

QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWIKQRPQGQLEWIGEINPSNG
GSNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYH**CKSRGYW**GQGTTLTVSS
(SEQ ID NO: 133)

10

Вариабельная область легкой цепи 6-O17

DVVMQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSYGKTYLNWLLQRPQGQSPKRLIYLVSK
LDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGIYY**CWQGTTFPHTF**GSGTKLEIK
(SEQ ID NO: 134)

15

Вариабельная область тяжелой цепи 3-G5

QVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFTSYGISWVKQRTGQGLEWIGEIFPRSSNT
YYNEKFKGKATLTADKSSSTVYMEFRSLTSEDSAVYF**CAREGGLAWFAYW**GQGTTL
VTVSA (SEQ ID NO: 135)

20

Вариабельная область легкой цепи 3-G5

DVVMQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLYTNGNTYLNWLLQRPQGQSPKRLIYLVSK
LDSGIPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDLGVYY**CLQSTHFPFTF**GSGTKLEIK (SEQ
ID NO: 136)

25

Вариабельная область тяжелой цепи 6-A15

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTITDYMMWLKQSHGKSLEWIGDINPYTG
GTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYLQLHSLTSEDSAVYY**CARGAYW**GQGTTLTVSS
(SEQ ID NO: 137)

30

Вариабельная область легкой цепи 6-A15

DVVMQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLSDGKTYLNWLLQRPQGQSPKRLIYLVSK
LDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYY**CWQGTTFPYTF**GGGKLEIK
(SEQ ID NO: 138)

35

Вариабельная область тяжелой цепи 10-K10

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTITDYMMWLKQSHGKSLEWIGDINPYTG
GTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYY**CARGAYW**GQGTTLTVS
S (SEQ ID NO: 139)

40

Вариабельная область легкой цепи 10-K10

DVVMQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPQGQSPKRLIYLVSK
LDSGVPDRFTGSGSGTDFTLTKISRVEAEDLGVYY**CWOGTHFPYTF**GGGKLEIK
(SEQ ID NO: 140)

5

Вариабельная область тяжелой цепи 6-P20

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYIMNWVKQSHGRSLELIGDINPNNGG
SNFNQKFRGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDAIYY**CARMGYW**GQGLTVTVSA
(SEQ ID NO: 141)

10

Вариабельная область легкой цепи 6-P20

DVVMQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLHSDGKTYLNWMFQRPQGQSPKRLIYLVSK
LDSGVPYRFTGGGSGTDFTLQISRVEDLGVYY**CWOGTHFPRTF**GGGKLEIK
(SEQ ID NO: 142)

15

Вариабельная область тяжелой цепи 7-O8

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYIHWVKQKPGQGLEIYIGEIYPGSGN
TYYNGKFRGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYF**CGSGYFDYW**GQGTTLTVS
S (SEQ ID NO: 143)

20

Вариабельная область легкой цепи 7-O8

DVVMQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSNGKTYLNWLLQSPGQSPKLLIYLVSKL
ESGVPDRFSGSGSGTDFTLKLRSRVEAEDLGVYY**CVOGTHFPFTF**SGGKLEIK (SEQ
ID NO: 144)

25

Последовательности кроличьих МАт

Тяжелая цепь A11B1_16G7

METGLRWLLLVAVFKGVQCQEQLVESGGDLVKPGASLTLTCTASGFNKNYWMC
WVRQAPGKGLEWIGCIYNGDGNTYYASWVNGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTAI
30 YFCARLLNMWGPGLTVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGYLPEPV
TVTWNSTLTVNGVTRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKVDKT
VAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQDDPEVQFTW
YINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTI
SKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKT
35 TPTVLDSGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK*
(SEQ ID NO: 159)

Легкая цепь A11B1_16G7

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCADIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASESIGNALA
40 WYQQKPGQPPKLLIYTAATLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGVQCDDAATYYCQSY
FTSVSSYGNFAFGGTEVVVKGDPVAPTFLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
VTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTS
VVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 160)

40

Тяжелая цепь A11B1_16E10

METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGDLVKPGASLTLCRVSGFSFSSSYMCWV
RQAPGKGLEWCIAGTTRGSTYYATWAKGRFTISKISSTTVTLQMTSLTDADTATYFC
5 ARDATGYRINTIGLYFNLWGPGLVTVVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLV
KGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVVSVTSSSQPVTCNVAHPAT
NTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSQD
DPEVQFTWYINNEQVRTARPPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNK
ALPAIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNG
10 KAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSIS
RSPGK* (SEQ ID NO: 161)

Легкая цепь A11B1_16E10

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAFELTQTPSSVEAAVGGTPTIKCQASQTIYSYLSW
15 YQQKPGQPPKLLIYEASKLASGVPSRFSGSGSDYTLTISDLECAADAATYYCQSYHG
TASTEYNTFGGGTEVVVRGDPVAPTVLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVT
WEVDGTTQTGTIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSV
QSFNRGDC* (SEQ ID NO: 162)

20 Тяжелая цепь A11B1_15G10

METGLRWLLLVAVLKGVCQQQLVESGGGLVKPGAALTFTCTASGFSFSGNYWICW
VRQAPGKGLEWCIAGTITSRYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYF
CARGAVVSSGNAPYYFTLWGPGLVTVVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCL
25 VKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVVSVTSSSQPVTCNVAHPA
TNTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSQD
DPEVQFTWYINNEQVRTARPPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNK
ALPAIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNG
KAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSIS
30 RSPGK* (SEQ ID NO: 163)

Легкая цепь A11B1_15G10

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKQASQSISYLSWY
QQKPGQPPKLLIYRASTLESGVPSRFGKSGSGTEFTLTISDLECAADAATYFCQSYYGVT
FSGFAFGGGTEVVVKGDPVAPTVLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEV
35 DGTTQTGTIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSVVQSFN
RGDC* (SEQ ID NO: 164)

Тяжелая цепь A11B1_14H1

METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGIDFNNYWITWVR
40 QAPGKGLEWCIACIYVGITGRWYANWAKGRFTISKASSTVDLKMSTLTAADTATYFC
ARNGDGGIYALNLWGPGLVTVVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYL
PEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKV
DKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSQDDPEVQ
FTWYINNEQVRTARPPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAI
45 EKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDN

YKTTPTVLDS DGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK
* (SEQ ID NO: 165)

Легкая цепь A11B1_14H1

5 MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTASSVSAAVGGT VTISCQSSQSVYNNNW
LAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLTSGVPSRFK GSGSGTQFTLTISDLECDAAATYYCAG
GYSGNIYVNDFFGGGTEVVVKGDPAPTVLIFFPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
VTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN SHKEYTCKVTQGTTS
10 VVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 166)

Тяжелая цепь A11B1_13G4

METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQL EESGGDLVKPGGSLTLTCKASGFSFSNTYWAC
WVRQAPGKGLEWIA CMNPASSGSSYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLHMPSLTAADT
15 ATYFCAKWDTAFDVWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKG
YLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVVSVTSSSQPVTCNVAHPATNT
KVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQDDPE
VQFTWYINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALP
APIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAE
20 DNYKTTPTVLDS DGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSP
GK* (SEQ ID NO: 167)

Легкая цепь A11B1_13G4

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCADVMTQTPSSVEAAVGGT VTIKCQASQSISSYLA
WYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPSRFK GSGSGTEYTLTISGVQCDDAAATYYCQNY
25 YAITYGHAFGGGTEVVVKGDPAPTVLIFFPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTV
TWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN SHKEYTCKVTQGTTSV
VVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 168)

Тяжелая цепь A11B1_13C3

30 METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQL EESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFSSNYHICWV
RQAPGKGLELIACIYVGDGSTYYASWAKGRFTISKSSSTVALQMTSLTAADTATYFC
GRMFNLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKG YLPEPVTVT
WNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKVDKTVAP
STCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQDDPEVQFTWYIN
35 NEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISK
ARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPT
VLDS DGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK* (SEQ
ID NO: 169)

Легкая цепь A11B1_13C3

40 MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAICDPVLTQTPSSVSAAVGVTVTINCQSSPSVYSNYLSW
YQQKPGQPPKLLIYLASTLASGVPSRFK GSGSGTQFTLTISDVQCDDAAATYYCAGTYS
GNIWSFGGGTEVVVKGDPAPTVLIFFPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEV
DGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN SHKEYTCKVTQGTTSVVQSFN
45 RGDC* (SEQ ID NO: 170)

Тяжелая цепь A11B1_12F2

METGLRWLLLVAVLKGVCQQQLVESGGGLVKPGASLTLTCTASGFSFSSGYHMC
WVRQAPGKGLEWIAFCGVYTGTTTTYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTA
5 TYFCARISAENGGDLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGY
LPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTK
VDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSQDDPEV
QFTWYINNEQVRTARPPLEQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPA
PIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAED
10 NYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPG
K* (SEQ ID NO: 171)

Легкая цепь A11B1_12F2

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSSISNYFS
15 WYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISDLECADSATYYCQCTY
GSSSTGFGFGGGTEVVVKGDPVAPTVPFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVT
WEVDGTTQTGTIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSV
QSFNRGDC* (SEQ ID NO: 172)

20 Тяжелая цепь A11B1_11D10

METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCMASGIDFSSGYGMWW
VRQAPGKGLEIYGYIDTGDDNTYYANWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTATY
FCAKGGAILDWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGYLPEPV
25 TVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKVDKT
VAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSQDDPEVQFTW
YINNEQVRTARPPLEQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTI
SKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKT
TPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK*
30 (SEQ ID NO: 173)

Легкая цепь A11B1_11D10

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSSISYLA
WYQQKPGQRPKLLIYRASTLKSQVPSRFGSGSGTEYTLTISDLECADAAATYYCQAY
YLSSSISYGNTFGGGTEVVVKGDPVAPTVLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
35 VTWEVDGTTQTGTIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTS
VVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 174)

Тяжелая цепь A11B1_10F9

METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSLSGGYGMCMWV
40 RQAPGKGLEWIGYTDATGTIHYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYF
CAKGGAMDLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGYLPEPV
TVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKVDKT
VAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSQDDPEVQFTW
YINNEQVRTARPPLEQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTI
45 SKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKT

TPTVLDS DGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK*
(SEQ ID NO: 175)

Легкая цепь A11B1_10F9

5 MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCADIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISSYLA
WYQQKPGQPPELLIYRTSTLASGVPSRFKGS GSGTEYTLTISDLECADAAATYYCQSYA
YSSSSYGNAGGGTEVVVKGDPVAPTFLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
VTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTS
VVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 176)

10

Тяжелая цепь A11B1_7H12

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCTGSGIDFSSSYWIC
WVRQAPGKGLEWIAIDGSDGNTYYASWARGRFTISKTSSTTVTLQMASLTA
DATYFCTRDLRLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSSSTVTLGCLVK
15 GYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHP
ATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQDDPEVQFTWYINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKE
FKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFY
PSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDS DGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSV
20 MHEALHNHYTQKSISRSPGK* (SEQ ID NO: 177)

Легкая цепь A11B1_7H12

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCADIVLTQTPASVSAAVGGTVTINCQASQNVYSNN
ALAWHQKPGQRPNLLIYKASTLASGVPSRFKGS GSGTQFTLTISDVQCDDAAATYYC
25 LGEFSCSSGDCFVFGGGTEVVVKGDPVAPTFLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPD
VTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGT
TSVVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 178)

Тяжелая цепь A11B1_7G12

30 METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCMASGIDFSSGYGMWW
VRQAPGKGLEIYGYIDTGDNTYYANWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTAY
FCAKGGIDLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSSSTVTLGCLVKGYLPEPV
TVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKVDKT
VAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQDDPEVQFTW
35 YINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTI
SKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKT
TPTVLDS DGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK*
(SEQ ID NO: 179)

40 Легкая цепь A11B1_7G12

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCADIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISSYLA
WYQQKPGQRPKLLIYRASTLKS GVPSPRFKGS GSGTEYTLTISDLECADAAATYYCQAY
YLSSSISYGNTFGGGTEVVVKGDPVAPTFLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
VTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTS
45 VVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 180)

Тяжелая цепь A11B1_6G4

METGLRWLLLVAVLKGVCQQLEESGGGLVKPGGTLTLTCKASGVALNPYYMYC
WVRQAPGKGLEWCIACVDADSSGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLKMTSLTAADT
5 ATYFCARESVDYSSVIGYVHGTDLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPS
STVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVVSVTSSSQPV
TCNVAHPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPVTC
VVVDVSQDDPEVQFTWYINNEQVRTARPPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKE
FKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDI
10 SVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSGYSFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALH
NHYTQKSISRSPGK* (SEQ ID NO: 181)

Легкая цепь A11B1_6G4

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAIVVTQTPSSVSAAVGGTVTIKCQASQSSISNYFS
15 WYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFKGGSGGTEFTLTISDLECAATAYYCQCTY
GRSNSNFFYGFGGGTEVVVKGDPVAPTFLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
VTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTS
VVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 182)

20 Тяжелая цепь A11B1_6F9

METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGSSFSSTYWNCWV
RQAPGKGLEWCIACINAGSGTTYASWAKGRFTVSKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYF
CTRSDGRFSSGYFNLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSSTVTLGCLVK
25 GYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVVSVTSSSQPVTCNVAHPATN
TKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSQDDP
EVQFTWYINNEQVRTARPPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKAL
PAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKA
EDNYKTTPTVLDSGYSFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHNTQKSISR
30 PGK* (SEQ ID NO: 183)

30

Легкая цепь A11B1_6F9

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTASPVSAAVGGTVTINCQSSQSVYDNNW
LAWYQQKPGQPPKLLIDDASKLTSGVSSRFKGGSGGTQFTLTISGVQCDDAATAYYCQ
35 GAYYSSGWYWAFGGGTEVVVKGDPVAPTFLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPD
VTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGT
TSVVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 184)

Тяжелая цепь A11B1_6C7

METGLRWLLLVAVLKGVCQQLEESGGGLVKPGGTLTLTCKASGIDFSSYYMYC
40 WVRQAPGKGLELIVCIYTSSGGTWYASWVNGRLTISRSTSLNTVDLKMTSLTAADTA
TYFCARGVYSGSSDYPTRLDLWGQGLVTVSLGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSSTVTL
GCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVVSVTSSSQPVTCNVA
HPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDV
45 SQDDPEVQFTWYINNEQVRTARPPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKV
HNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWE

KNGKAEDNYKTTPTVLDSGSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQ
KSISRSPGK* (SEQ ID NO: 185)

Легкая цепь A11B1_6C7

5 MDTSTSTALLGLLLLWLTGARCAIEMTQSPPLSASVGETVVRIRCLASEDIYSGISWYQ
QKPEKPPTLLISGASNLESGVPPRFSGGGSGTDYTLTIGGVQAEDVATYYCLGGYSFSS
TGLTFGAGTKVEIKRDPVAPSVLLFPPSKEELTTGTATIVCVANKYFPDVTVTWEVDG
TTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSVVQSFNRG
DC* (SEQ ID NO: 186)

10

Тяжелая цепь A11B1_6B6

METGLRWLLLVAVLKGVCQHLVESGGGLVKPGASLTLTCTASGFSFTTGYHMC
WVRQAPGKGLEWIAFCGVYTTTYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTAT
YFCARISAEDGGDLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGYL
15 PEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKV
DKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQDDPEVQ
FTWYINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPI
EKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDN
YKTTPTVLDSGSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK
20 * (SEQ ID NO: 187)

Легкая цепь A11B1_6B6

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVEAAVGGTVTITCQASQSSISNYFSW
YQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSQFTLTISDLECADSATYACQCTYGS
25 SSTGFGFGGGTEVVVKGDPVAPTFLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWE
VDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSVVQSF
NRGDC* (SEQ ID NO: 188)

Тяжелая цепь A11B1_5F7

30 METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGFSFSSYFWICWV
RQAPGKGLEWSACIYGDSSGSSYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATY
FCASYGSSSYYSNLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGY
LPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTK
VDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQDDPEV
35 QFTWYINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPA
PIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAED
NYKTTPTVLDSGSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPG
K* (SEQ ID NO: 189)

Легкая цепь A11B1_5F7

40 MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAICDPVMTQTPSSTSAAVGGTVTISCQSSQSVYNNNYL
AWYQQKPGQPPKRLIYESSKLASGVPSRFRGSGSGAQFTLTISDLECDAAATYYCLGA
YYTTLDFFGGTEVVVRGDPVAPTFLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWE
VDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSVVQSF
45 NRGDC* (SEQ ID NO: 190)

Тяжелая цепь A11B1_5D7

METGLRWLLLVAVLKGVCQEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCKASGFDFSSNAMCW
VRQAPGKGLEWCIYNGDGSTYYASWVNGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATY
5 FCARGLSNWNRDNLWPGTLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGY
LPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTK
VDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSQDDPEV
QFTWYINNEQVRTARPPLEQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPA
PIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAED
10 NYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPG
K* (SEQ ID NO: 191)

Легкая цепь A11B1_5D7

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTPSSVSAAVGGTATINCQASQSLYSPKNL
15 AWYQQTPGQPPKLLIYSASKLASGVPSRFKGSSTQFTLTISGVQCDDAAIYYCQGE
FSCTTAACFAFGGGTEVVVKGDPVAPTFLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
VTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTS
VVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 192)

20 Тяжелая цепь A11B1_5A7

METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGGLVQPEGSLTLACTASGFSFSSYYYICWVR
QAPGTGLEWIGCINTGSDDTHYASWLKGRFTFSKASSTTLTLQMTSLTAADTATYFC
ARSSGSSDDAYDLWPGTLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYL
PEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKV
25 DKTVPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSQDDPEVQ
FTWYINNEQVRTARPPLEQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPI
EKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDN
YKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK
* (SEQ ID NO: 193)

30

Легкая цепь A11B1_5A7

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVSEPVGGAVTIKCQASQSIGSNLA
WYQHKPGQPPKLLIYFASSLASGVSSRFKGGRSQTQFTLTISDLECADAAATYYCHCTY
YPLSYVTFGGGTEVVVKGDPVAPTFLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTW
35 EVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSVVQS
FNRGDC* (SEQ ID NO: 194)

Тяжелая цепь A11B1_4E1

METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGDLVKPGTSLTLSCASGFSFGSYYYMCWV
40 RQAPGKGLEWICIDVGSSGDTYYASWVNGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATY
FCARDDTAAGGFNLELWPGTLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLV
KGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPAT
NTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSQD
DPEVQFTWYINNEQVRTARPPLEQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNK
45 ALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNG

KAEDNYKTTPTVLDS DGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSIS
RSPGK* (SEQ ID NO: 195)

Легкая цепь A11B1_4E1

5 MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAFELTQTPSSVSEPVGGTVTIKCQASQSIYSYFSWY
QQKPGQPPKRLIYQASTLASGVPSRFKGS GSGTDFTLTISDLECADAAATYYCQNNYGR
GSGSYFFGFGGGTEVVVKGDPVAPT VLIFFPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVT
WEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN SHKEYTCKVTQGTTSVV
QSFNRGDC* (SEQ ID NO: 196)

10

Тяжелая цепь A11B1_3H9

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGIDFSSGYGMWW
VRQAPGKGLEIYGYIDTGS GSTYYANWAKGRFTISKTSSTMVTLQMTSLTVADTATY
FCAKGGAILDWGPGTLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPV
15 TVTWN SGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKVDKT
VAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTP E VTCVVVDVSQDDPEVQFTW
YINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTI
SKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKT
TPTVLDS DGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK*
20 (SEQ ID NO: 197)

Легкая цепь A11B1_3H9

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCA DIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISSYLA
WYQQKPGQRPKLLIYRASTLASGVPSRFKGS GSGTDYTLISDLECADAAATYYCHTY
25 YLSSSISYGNTFGGGTEVVVKGDPVAPT VLIFFPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
VTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN SHKEYTCKVTQGTT S
VVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 198)

Тяжелая цепь A11B1_3G2

30 METGLRWLLLVAVLKGVQCQE QLEESGGDLVKPEGSLTLTCKASGFSFSSIYWICWV
RQAPGKGLEWIACTTVVKSGRYYANWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTAT
YFCAREFVDGGGSSGRDLWGPGLVT VVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCL
VKGYLPEPVTVTWN SGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPA
TNTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTP E VTCVVVDVSQD
35 DPEVQFTWYINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNK
ALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNG
KAEDNYKTTPTVLDS DGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSIS
RSPGK* (SEQ ID NO: 199)

Легкая цепь A11B1_3G2

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCA YDMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSI SRDLS
WYQQKPGQPPKRLIYKASTLASGVPSRFKGS GSGTDFTLTISDLECADAAATYYCQQG
YSSIDVDNDFGGGTEVVVKGDPVAPT VLIFFPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTV
TWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN SHKEYTCKVTQGTT SV
45 VQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 200)

Тяжелая цепь A11B1_3B1

METGLRWLLLVAVLKGVCQEQLEESGGGLVKPEGSLTLTCKASGFDLSSGYDMC
WVRQAPGKGLEWIACIYADYSGSTYYASWVNGRFTISSSTSLNTVDLKMTSLTAADT
5 ATYFCARGATGNGGGYGYFNLWGPGLTLTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTL
GCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVA
HPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDV
SQDDPEVQFTWYINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKV
HNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWE
10 KNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQ
KSISRSPGK* (SEQ ID NO: 201)

Легкая цепь A11B1_3B1

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCADIVMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASQNINSGLA
15 WYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGVSSRFKGSMSGTEFTLTISDLECAATAYYCQTY
YSSSSDNAFGGGTEVVVKGDPVAPTVLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
TWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSV
VQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 202)

20 Тяжелая цепь A11B1_2D3

METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFSSSYWICWVR
QAPGKGLEWIACIYGGSSGNIAYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFC
ARDIPSDAFTLDLWGPGLTLTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGYLP
EPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKV
25 DKTVAPSTCSKPMCPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSQDDPEVQ
FTWYINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPI
EKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDN
YKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK
* (SEQ ID NO: 203)

30

Легкая цепь A11B1_2D3

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTPSSVSAAVGSTVTINCQASQSVYKDNLL
AWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGVPSRFKGSMSGTQFTLTISGVQCEDAATYYCQG
EFSCGSADCFAGGGTEVVVKGDPVAPTVLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
35 VTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTT
VVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 204)

Тяжелая цепь A11B1_2A7

METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCKGSGIDFSSGYGMWW
40 VRQAPGKGLEIYGYIDTGYGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTATY
FCAKGGAILDWGPGLTLTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGYLPEPV
TVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKVDKT
VAPSTCSKPMCPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSQDDPEVQFTW
YINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTI
45 SKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKT

TPTVLDS DGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK*
(SEQ ID NO: 205)

Легкая цепь A11B1_2A7

5 MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPASTSAAVGGT VTINCQSSQSVYRSNWL
AWYQQKPGQP KLLIYDVFN LASGVPSRFK GSGSGTQFTLTISGVQCADAATYYCQG
SYSSGNWYSAFGGGTEVVVKGDPVAPT VLIFFPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDV
TVTWEVDGTTQT TGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN SHKEYTCKVTQGT
10 SVVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 206)

Последовательности человеческих МАТ

Последовательности переменных областей тяжелых цепей и легких цепей

2004_04_B03

FR1 тяжелой цепи	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAAS (SEQ ID NO: 208)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSNYG (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MNWVRQAPGKGLEWVSY (SEQ ID NO: 210)
CDR2 тяжелой цепи	ISSSGSTV (SEQ ID NO: 211)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMN SLRDEDTAVYYCAS (SEQ ID NO: 212)
CDR3 тяжелой цепи	GQLDTSDAFDI (SEQ ID NO: 213)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV3-48
FR1 легкой цепи	DIEMTQSPSSPSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 215)
CDR1 легкой цепи	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
FR2 легкой цепи	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
CDR2 легкой цепи	AAS (SEQ ID NO: 218)
FR3 легкой цепи	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 219)
CDR3 легкой цепи	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 220)
FR4 легкой цепи	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 221)
Сегмент гена V легкой цепи	IGKV1-39;IGKV1D-39
Локус легкой цепи	Каппа

15 2004_05_A06

FR1 тяжелой цепи	EVQLLES GGGVVQSGRSLRVSCAAS (SEQ ID NO: 222)
CDR1 тяжелой цепи	GFSFSSYG (SEQ ID NO: 223)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGKGLEWVSY (SEQ ID NO: 224)
CDR2 тяжелой цепи	ISSSGSTI (SEQ ID NO: 225)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDN AENSLYLQMN SLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 226)
CDR3 тяжелой цепи	DLGHFDSGSSYFDY (SEQ ID NO: 213)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV3-48
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
CDR1 легкой цепи	QGISNY (SEQ ID NO: 228)
FR2 легкой цепи	LAWYQQKPGKVPKLLIY (SEQ ID NO: 229)
CDR2 легкой цепи	AAS (SEQ ID NO: 218)
FR3 легкой цепи	TLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 230)

CDR3 легкой цепи	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 220)
FR4 легкой цепи	FGGGTKVEVK (SEQ ID NO: 231)
Сегмент гена V легкой цепи	IGKV1-27
Локус легкой цепи	Каппа

2004_04_C12

FR1 тяжелой цепи	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 232)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSNYG (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MNWVRQAPGKGLEWVSY (SEQ ID NO: 210)
CDR2 тяжелой цепи	ISSSSSTI (SEQ ID NO: 233)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS (SEQ ID NO: 212)
CDR3 тяжелой цепи	GQXDXSDAFDI (SEQ ID NO: 234)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 214)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV3OR16-8
FR1 легкой цепи	DIEMTQSPSSPSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 215)
CDR1 легкой цепи	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
FR2 легкой цепи	LNXYQQKPGKAPKLLXY (SEQ ID NO: 235)
CDR2 легкой цепи	XAS (SEQ ID NO: 236)
FR3 легкой цепи	SLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDXATYYC (SEQ ID NO: 237)
CDR3 легкой цепи	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 220)
FR4 легкой цепи	FGGGXKXEIK (SEQ ID NO: 238)
Сегмент гена V легкой цепи	IGKV1-39; IGKVID-39
Локус легкой цепи	Каппа

2002_02_B07

FR1 тяжелой цепи	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 232)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSTYG (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGKGLEWVSY (SEQ ID NO: 224)
CDR2 тяжелой цепи	ISSSGSTI (SEQ ID NO: 225)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFAISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTALYYCAK (SEQ ID NO: 239)
CDR3 тяжелой цепи	ATRYDILTGYSDDVDYFDY (SEQ ID NO: 240)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 214)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV3-48
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
CDR1 легкой цепи	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
FR2 легкой цепи	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
CDR2 легкой цепи	AAS (SEQ ID NO: 218)
FR3 легкой цепи	SLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 219)
CDR3 легкой цепи	HQSYSTPYT (SEQ ID NO: 241)
FR4 легкой цепи	FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 242)
Сегмент гена V легкой цепи	IGKV1-39; IGKVID-39
Локус легкой цепи	каппа

5

2004_05_B04

FR1 тяжелой цепи	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 243)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYW (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MSWVRQAPGKGLEWVAN (SEQ ID NO: 244)
CDR2 тяжелой цепи	IKQDGSEK (SEQ ID NO: 245)

FR3 тяжелой цепи	YYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 246)
CDR3 тяжелой цепи	VTSPHAFDI (SEQ ID NO: 247)
FR4 тяжелой цепи	WGRGTLVTVSS (SEQ ID NO: 248)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV3-7
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 249)
CDR1 легкой цепи	QGISNY (SEQ ID NO: 228)
FR2 легкой цепи	LAWFQQKPGKVPKRLIY (SEQ ID NO: 250)
CDR2 легкой цепи	AAS (SEQ ID NO: 218)
FR3 легкой цепи	SLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 219)
CDR3 легкой цепи	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 220)
FR4 легкой цепи	FGGGTKVEVK (SEQ ID NO: 231)
Сегмент гена V легкой цепи	IGKV1-39; IGKV1D-17; IGKV1D-39
Локус легкой цепи	Каппа

2003 03 E12

FR1 тяжелой цепи	QVQLVESGGGVVPRPGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 251)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFDDYG (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MSWVRQAPGKGLEWVSG (SEQ ID NO: 252)
CDR2 тяжелой цепи	INWNGGST (SEQ ID NO: 253)
FR3 тяжелой цепи	GYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRGEDTAVYYCVT (SEQ ID NO: 254)
CDR3 тяжелой цепи	QGSAFDI (SEQ ID NO: 255)
FR4 тяжелой цепи	WGRGTLVTVSS (SEQ ID NO: 248)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV3-20
FR1 легкой цепи	SYELTQPPSLVSPGQTARITCSGD (SEQ ID NO: 256)
CDR1 легкой цепи	ALAKQY (SEQ ID NO: 257)
FR2 легкой цепи	AYWYQQTPGQAPVLVIY (SEQ ID NO: 258)
CDR2 легкой цепи	KDT (SEQ ID NO: 259)
FR3 легкой цепи	ERPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEVYYC (SEQ ID NO: 260)
CDR3 легкой цепи	QSTDSSGTYQV (SEQ ID NO: 261)
FR4 легкой цепи	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 262)
Сегмент гена V легкой цепи	IGLV3-25
Локус легкой цепи	Лямбда

1994 01 C07

FR1 тяжелой цепи	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS (SEQ ID NO: 263)
CDR1 тяжелой цепи	GYTFTSYG (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	ISWVRQAPGQGLEWMGW (SEQ ID NO: 264)
CDR2 тяжелой цепи	ISAYNGNT (SEQ ID NO: 265)
FR3 тяжелой цепи	NYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAAYYCAR (SEQ ID NO: 266)
CDR3 тяжелой цепи	VTGITGTTIDP (SEQ ID NO: 267)
FR4 тяжелой цепи	WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 268)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV1-18
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
CDR1 легкой цепи	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
FR2 легкой цепи	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
CDR2 легкой цепи	DAS (SEQ ID NO: 269)
FR3 легкой цепи	SLESGVPSRFSGSGTFTLTISSLQPDFAVYYC (SEQ ID NO: 270)

CDR3 легкой цепи	QQYNNWPQT (SEQ ID NO: 271)
FR4 легкой цепи	FGQGTVKVEIK (SEQ ID NO: 272)
Сегмент гена V легкой цепи	IGKV1-13; IGKVID-13
Локус легкой цепи	Каппа

1995_01_G07

FR1 тяжелой цепи	QVQLVESGGGLVKGPGSLRRLSCAAS (SEQ ID NO: 273)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MSWVRQAPGKGLEWVSA (SEQ ID NO: 274)
CDR2 тяжелой цепи	ISGSGGST (SEQ ID NO: 275)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 276)
CDR3 тяжелой цепи	DYGGYDGVYFDY (SEQ ID NO: 277)
FR4 тяжелой цепи	WGRGTLTVSS (SEQ ID NO: 248)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV3-23
FR1 легкой цепи	SYELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD (SEQ ID NO: 278)
CDR1 легкой цепи	SLRSYY (SEQ ID NO: 279)
FR2 легкой цепи	ASWYQQKPGQAPVLVIY (SEQ ID NO: 280)
CDR2 легкой цепи	GKN (SEQ ID NO: 281)
FR3 легкой цепи	NRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYC (SEQ ID NO: 282)
CDR3 легкой цепи	NSRDSSGNHVV (SEQ ID NO: 283)
FR4 легкой цепи	FGGGTKVTVL (SEQ ID NO: 284)
Сегмент гена V легкой цепи	IGLV3-19
Локус легкой цепи	лямбда

1995_01_G05

FR1 тяжелой цепи	EVQLLESAGGGLVKGPGSLRRLSCAAS (SEQ ID NO: 285)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGKGLEWVAV (SEQ ID NO: 286)
CDR2 тяжелой цепи	ISYDGSNK (SEQ ID NO: 287)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFAISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 288)
CDR3 тяжелой цепи	DRDVGPTYYYYGMDV (SEQ ID NO: 289)
FR4 тяжелой цепи	WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 268)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV3-30
FR1 легкой цепи	SYELTQPPSLVSPGQTARITCSGH (SEQ ID NO: 290)
CDR1 легкой цепи	ALPKQY (SEQ ID NO: 291)
FR2 легкой цепи	AYWYQQTPGQAPVLVIY (SEQ ID NO: 258)
CDR2 легкой цепи	KDT (SEQ ID NO: 259)
FR3 легкой цепи	ERPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC (SEQ ID NO: 292)
CDR3 легкой цепи	QSADSSGPYQV (SEQ ID NO: 293)
FR4 легкой цепи	FGGGTQLTVL (SEQ ID NO: 294)
Сегмент гена V легкой цепи	IGLV3-25
Локус легкой цепи	лямбда

5

2004_03_G10

FR1 тяжелой цепи	EVQLLESAGGGLVKGPGSLRRLSCAAS (SEQ ID NO: 232)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MSWVRQAPGKGLEWVSA (SEQ ID NO: 274)
CDR2 тяжелой цепи	ISGSGGST (SEQ ID NO: 275)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK (SEQ ID NO: 233)

	295)
CDR3 тяжелой цепи	DREYIAVAADY (SEQ ID NO: 296)
FR4 тяжелой цепи	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 297)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV3-23
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDITISITCRAS (SEQ ID NO: 298)
CDR1 легкой цепи	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
FR2 легкой цепи	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
CDR2 легкой цепи	AAS (SEQ ID NO: 218)
FR3 легкой цепи	SLQSGVPSRFSGSGSRTDFTLTISVQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 299)
CDR3 легкой цепи	QQSYSTPFT (SEQ ID NO: 300)
FR4 легкой цепи	FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 301)
Сегмент гена V легкой цепи	IGKV1-39; IGKVID-39
Локус легкой цепи	Каппа

2002_02_B05

FR1 тяжелой цепи	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 232)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSTYG (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGKGLEWVSY (SEQ ID NO: 224)
CDR2 тяжелой цепи	ISSSGSTI (SEQ ID NO: 225)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFAISRDNANTLYLQMNSLRAEDTALYYCAK (SEQ ID NO: 239)
CDR3 тяжелой цепи	ATRYDILTGYSDGVDYFDY (SEQ ID NO: 240)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV3-48
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
CDR1 легкой цепи	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
FR2 легкой цепи	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
CDR2 легкой цепи	AAS (SEQ ID NO: 218)
FR3 легкой цепи	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 219)
CDR3 легкой цепи	QQSYSTPFT (SEQ ID NO: 300)
FR4 легкой цепи	FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 301)
Сегмент гена V легкой цепи	IGKV1-39; IGKVID-39
Локус легкой цепи	каппа

2003_03_F05

FR1 тяжелой цепи	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSCAS (SEQ ID NO: 302)
CDR1 тяжелой цепи	GYTFTRY (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGQGLEWMGI (SEQ ID NO: 303)
CDR2 тяжелой цепи	INPSGGST (SEQ ID NO: 304)
FR3 тяжелой цепи	IYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAR (SEQ ID NO: 305)
CDR3 тяжелой цепи	SLRDGYNYIGSLGY (SEQ ID NO: 306)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV1-46
FR1 легкой цепи	QSELTQPPSASGTPGQRVTISCSGS (SEQ ID NO: 307)
CDR1 легкой цепи	SSNIGSNY (SEQ ID NO: 308)
FR2 легкой цепи	VYWYQQLPGTAPKLLIY (SEQ ID NO: 309)
CDR2 легкой цепи	RNN (SEQ ID NO: 310)
FR3 легкой цепи	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIRGLQSEDEAGYYC (SEQ ID NO: 311)
CDR3 легкой цепи	AAWDDSLNGLNWV (SEQ ID NO: 207)
FR4 легкой цепи	FGGGTQLTVL (SEQ ID NO: 294)

Сегмент гена V легкой цепи	IGLV1-44; IGLV1-47
Локус легкой цепи	лямбда

1994_01_A07

FR1 тяжелой цепи	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 243)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFDDYA (SEQ ID NO: 312)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGKGLEWVSG (SEQ ID NO: 313)
CDR2 тяжелой цепи	ISWNSGST (SEQ ID NO: 314)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAG (SEQ ID NO: 315)
CDR3 тяжелой цепи	GSRRYDSSGYDADFY (SEQ ID NO: 316)
FR4 тяжелой цепи	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 297)
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
CDR1 легкой цепи	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
FR2 легкой цепи	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
CDR2 легкой цепи	DAS (SEQ ID NO: 269)
FR3 легкой цепи	NLETGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 317)
CDR3 легкой цепи	QQSYHTPYT (SEQ ID NO: 318)
FR4 легкой цепи	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 272)
Локус легкой цепи	каппа

1994_01_A09

FR1 тяжелой цепи	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKAS (SEQ ID NO: 319)
CDR1 тяжелой цепи	GGTFSSYA (SEQ ID NO: 320)
FR2 тяжелой цепи	ISWVRQAPGQGLEWMGR (SEQ ID NO: 321)
CDR2 тяжелой цепи	IIPILGIA (SEQ ID NO: 322)
FR3 тяжелой цепи	NYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR (SEQ ID NO: 323)
CDR3 тяжелой цепи	DINRYNWNFRAFDI (SEQ ID NO: 324)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
FR1 легкой цепи	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS (SEQ ID NO: 435)
CDR1 легкой цепи	QSVLYSSNNKNY (SEQ ID NO: 325)
FR2 легкой цепи	LAWYQQKPRQPKLLIY (SEQ ID NO: 326)
CDR2 легкой цепи	WAS (SEQ ID NO: 327)
FR3 легкой цепи	TRESGVPDRFSGNGSGTDFLTISLQAEDVAAYYC (SEQ ID NO: 328)
CDR3 легкой цепи	QQHYSTPLT (SEQ ID NO: 329)
FR4 легкой цепи	FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 301)
Локус легкой цепи	Каппа

5

1994_01_D12

FR1 тяжелой цепи	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKAS (SEQ ID NO: 330)
CDR1 тяжелой цепи	GYTFTSYG (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	ISWVRQAPGQGLEWMGW (SEQ ID NO: 264)
CDR2 тяжелой цепи	ISAYNGNT (SEQ ID NO: 265)
FR3 тяжелой цепи	NYAQKLQGRVTMTNTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 331)
CDR3 тяжелой цепи	VTGITGTTIDP (SEQ ID NO: 267)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
CDR1 легкой цепи	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
FR2 легкой цепи	LNWYRQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 332)
CDR2 легкой цепи	AAS (SEQ ID NO: 218)
FR3 легкой цепи	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDAATYYC (SEQ ID NO: 333)
CDR3 легкой цепи	QQYDSQSGT (SEQ ID NO: 334)
FR4 легкой цепи	FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 242)
Локус легкой цепи	каппа

1995_01_F05

FR1 тяжелой цепи	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 335)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGKGLEWVAV (SEQ ID NO: 286)
CDR2 тяжелой цепи	ISYDGVKK (SEQ ID NO: 336)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDNKSTLYLQMNSLRVDDTAVYYCAK (SEQ ID NO: 337)
CDR3 тяжелой цепи	DLGWQNDY (SEQ ID NO: 338)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
FR1 легкой цепи	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGT DLGWQNDY (SEQ ID NO: 339)
CDR1 легкой цепи	SSDVGGHNY (SEQ ID NO: 340)
FR2 легкой цепи	VSWYQQHPGKAPKLMYI (SEQ ID NO: 341)
CDR2 легкой цепи	DVS (SEQ ID NO: 342)
FR3 легкой цепи	NRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC (SEQ ID NO: 343)
CDR3 легкой цепи	SSYTSSSPWV (SEQ ID NO: 344)
FR4 легкой цепи	FGGGTKLTVLG (SEQ ID NO: 345)
Локус легкой цепи	лямбда

1995_01_F09

FR1 тяжелой цепи	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 346)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MSWVRQAPGKGLEWVSA (SEQ ID NO: 274)
CDR2 тяжелой цепи	ISGSGGST (SEQ ID NO: 275)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDNKSNALYLQMNSLRAEDTAVYYCRG (SEQ ID NO: 347)
CDR3 тяжелой цепи	YCSSTSCYGRRGAFDI (SEQ ID NO: 348)
FR4 тяжелой цепи	SGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 349)
FR1 легкой цепи	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGR (SEQ ID NO: 350)
CDR1 легкой цепи	NSNIGSNN (SEQ ID NO: 351)
FR2 легкой цепи	VNWWYQHLPGTAPKLLIY (SEQ ID NO: 352)
CDR2 легкой цепи	SNN (SEQ ID NO: 353)
FR3 легкой цепи	QRPSGVPDRFSASKSGTSASLAISGLQSEDEADYYC (SEQ ID NO: 354)
CDR3 легкой цепи	AAWDDRMNGPV (SEQ ID NO: 355)
FR4 легкой цепи	IGGGTKVTVLG (SEQ ID NO: 356)
Локус легкой цепи	лямбда

5

1996_01_H07

FR1 тяжелой цепи	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 243)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYW (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPAKGLVWVSR (SEQ ID NO: 357)
CDR2 тяжелой цепи	INSDGSST (SEQ ID NO: 358)
FR3 тяжелой цепи	SYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 359)
CDR3 тяжелой цепи	DFWSGRPYYYYMDV (SEQ ID NO: 360)
FR4 тяжелой цепи	WGQGTTTVTVSS (SEQ ID NO: 297)
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
CDR1 легкой цепи	QDIGDD (SEQ ID NO: 361)
FR2 легкой цепи	LAWFQQKPGKAPKRLIY (SEQ ID NO: 362)
CDR2 легкой цепи	AAS (SEQ ID NO: 218)
FR3 легкой цепи	TLQGGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 363)
CDR3 легкой цепи	QQSYSTPRT (SEQ ID NO: 364)
FR4 легкой цепи	FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 301)
Локус легкой цепи	Каппа

1997_02_B01

FR1 тяжелой цепи	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 335)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGKGLEWVAV (SEQ ID NO: 286)
CDR2 тяжелой цепи	ISYDGSNK (SEQ ID NO: 287)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SRR AEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 365)
CDR3 тяжелой цепи	WGIVAARPNYYYGMDV (SEQ ID NO: 366)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
FR1 легкой цепи	QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGT (SEQ ID NO: 367)
CDR1 легкой цепи	SSDVGGYNY (SEQ ID NO: 368)
FR2 легкой цепи	VSWYQQHPGKAPKLLMIY (SEQ ID NO: 341)
CDR2 легкой цепи	DVS (SEQ ID NO: 342)
FR3 легкой цепи	KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYHC (SEQ ID NO: 368)
CDR3 легкой цепи	SSYANNSPWV (SEQ ID NO: 369)
FR4 легкой цепи	FGGGTKVTVLG (SEQ ID NO: 370)
Локус легкой цепи	Лямбда

2002_02_E01

FR1 тяжелой цепи	QVQLVQSGAEVRKPGASVKV SCKAS (SEQ ID NO: 371)
CDR1 тяжелой цепи	GYTFTSYG (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	ISWVRQAPGQGLEWMGW (SEQ ID NO: 264)
CDR2 тяжелой цепи	ISAYNGNT (SEQ ID NO: 265)
FR3 тяжелой цепи	NYAQLQGRVTMTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 372)
CDR3 тяжелой цепи	VTGITGTTIDP (SEQ ID NO: 267)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS (SEQ ID NO: 373)
CDR1 легкой цепи	QDISNY (SEQ ID NO: 374)
FR2 легкой цепи	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
CDR2 легкой цепи	DAS (SEQ ID NO: 269)
FR3 легкой цепи	NLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYC (SEQ ID NO: 375)
CDR3 легкой цепи	QQYANLPLT (SEQ ID NO: 376)
FR4 легкой цепи	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 221)
Локус легкой цепи	каппа

5

2002_02_G11

FR1 тяжелой цепи	EVQLVESGGGLVQP GGSRLRLSCAAS (SEQ ID NO: 346)
CDR1 тяжелой цепи	GFTVSSNY (SEQ ID NO: 377)
FR2 тяжелой цепи	MSWVRQAPGKGLEWVSV (SEQ ID NO: 378)
CDR2 тяжелой цепи	IYSGGST (SEQ ID NO: 379)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 276)
CDR3 тяжелой цепи	GGLTGDDAFDI (SEQ ID NO: 380)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
CDR1 легкой цепи	QSISSF (SEQ ID NO: 381)
FR2 легкой цепи	LNWYQQKPGTAPKLLIY (SEQ ID NO: 382)
CDR2 легкой цепи	TTS (SEQ ID NO: 383)
FR3 легкой цепи	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 219)
CDR3 легкой цепи	QQGNSLPLT (SEQ ID NO: 384)
FR4 легкой цепи	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 221)
Локус легкой цепи	каппа

2003_03_A09

FR1 тяжелой цепи	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 208)
------------------	--

CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGKGLEWVAV (SEQ ID NO: 286)
CDR2 тяжелой цепи	ISYDGSNK (SEQ ID NO: 287)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 276)
CDR3 тяжелой цепи	DKELSY (SEQ ID NO: 385)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
FR1 легкой цепи	QSGLTQPASVSGSPGQSITISCTGT (SEQ ID NO: 386)
CDR1 легкой цепи	SSDVGGYNY (SEQ ID NO: 368)
FR2 легкой цепи	VSWYQQHPGKAPKLLMIY (SEQ ID NO: 341)
CDR2 легкой цепи	EVS (SEQ ID NO: 387)
FR3 легкой цепи	NRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC (SEQ ID NO: 388)
CDR3 легкой цепи	SSYTSSSPWV (SEQ ID NO: 344)
FR4 легкой цепи	FGGGTKLTVLG (SEQ ID NO: 345)
Локус легкой цепи	лямбда

2003_04_D03

FR1 тяжелой цепи	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 208)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSNYG (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MNWVRQAPGKGLEWVSY (SEQ ID NO: 210)
CDR2 тяжелой цепи	ISSSSSTI (SEQ ID NO: 233)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS (SEQ ID NO: 212)
CDR3 тяжелой цепи	GQLDTSDAFDI (SEQ ID NO: 213)
FR4 тяжелой цепи	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 297)
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
CDR1 легкой цепи	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
FR2 легкой цепи	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
CDR2 легкой цепи	KTS (SEQ ID NO: 389)
FR3 легкой цепи	NLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 390)
CDR3 легкой цепи	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 220)
FR4 легкой цепи	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 221)
Локус легкой цепи	каппа

2004_04_F01

FR1 тяжелой цепи	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 346)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MSWVRQAPAKGLEWVSA (SEQ ID NO: 391)
CDR2 тяжелой цепи	ISGSGGST (SEQ ID NO: 275)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK (SEQ ID NO: 295)
CDR3 тяжелой цепи	DRPYSYGKNDAFDI (SEQ ID NO: 392)
FR4 тяжелой цепи	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 297)
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS (SEQ ID NO: 373)
CDR1 легкой цепи	QDVSNY (SEQ ID NO: 393)
FR2 легкой цепи	LNWYRQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 332)
CDR2 легкой цепи	AAS (SEQ ID NO: 218)
FR3 легкой цепи	SLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 219)
CDR3 легкой цепи	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 220)
FR4 легкой цепи	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 394)
Локус легкой цепи	каппа

5

2005_05_E05

FR1 тяжелой цепи	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS (SEQ ID NO: 395)
CDR1 тяжелой цепи	GYTFTSYY (SEQ ID NO: 396)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGQGLEWMGI (SEQ ID NO: 303)

CDR2 тяжелой цепи	INPSGGST (SEQ ID NO: 304)
FR3 тяжелой цепи	SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAR (SEQ ID NO: 397)
CDR3 тяжелой цепи	SPWLITFGGVIAMGY (SEQ ID NO: 402)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
FR1 легкой цепи	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGS (SEQ ID NO: 403)
CDR1 легкой цепи	SSNIGSNY (SEQ ID NO: 308)
FR2 легкой цепи	VYWYQQLPGTAPKLLIY (SEQ ID NO: 309)
CDR2 легкой цепи	RNN (SEQ ID NO: 310)
FR3 легкой цепи	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC (SEQ ID NO: 404)
CDR3 легкой цепи	AAWDDSLSGVV (SEQ ID NO: 405)
FR4 легкой цепи	FGGGTQLTVLG (SEQ ID NO: 406)
Локус легкой цепи	лямбда

1994_01_D04

FR1 тяжелой цепи	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVCKAS (SEQ ID NO: 371)
CDR1 тяжелой цепи	GYTFTSYG (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	ISWVRQAPGQGLEWMGW (SEQ ID NO: 264)
CDR2 тяжелой цепи	ISAYNGNT (SEQ ID NO: 265)
FR3 тяжелой цепи	NYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 372)
CDR3 тяжелой цепи	VTGITGTTIDP (SEQ ID NO: 267)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
FR1 легкой цепи	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 407)
CDR1 легкой цепи	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
FR2 легкой цепи	LNWYQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
CDR2 легкой цепи	DAS (SEQ ID NO: 269)
FR3 легкой цепи	NLETGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 317)
CDR3 легкой цепи	QQFNYYPLT (SEQ ID NO: 408)
FR4 легкой цепи	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 394)
Локус легкой цепи	каппа

1997_02_B03

FR1 тяжелой цепи	QVQLVESGAEVKKPGASVKVCKAS (SEQ ID NO: 409)
CDR1 тяжелой цепи	GYTFTSYY (SEQ ID NO: 396)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGQGLEWMGI (SEQ ID NO: 303)
CDR2 тяжелой цепи	INPSGGST (SEQ ID NO: 304)
FR3 тяжелой цепи	SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAR (SEQ ID NO: 397)
CDR3 тяжелой цепи	AGGYYYYYMDV (SEQ ID NO: 398)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
FR1 легкой цепи	QSGLTQPPSASGTPGQRTISCSGS (SEQ ID NO: 399)
CDR1 легкой цепи	GPNIIGNNY (SEQ ID NO: 400)
FR2 легкой цепи	VYWYQQLPGTAPKLLMY (SEQ ID NO: 401)
CDR2 легкой цепи	RNN (SEQ ID NO: 310)
FR3 легкой цепи	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYC (SEQ ID NO: 410)
CDR3 легкой цепи	AAWDDSLNGYV (SEQ ID NO: 411)
FR4 легкой цепи	FGTGTKLTVLG (SEQ ID NO: 412)
Локус легкой цепи	лямбда

Последовательности гуманизированных МАт

Вариабельная область тяжелой цепи гуманизированного 79E3E3

5 QIQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDYAIGWVRQMPGKGGLEWMGIINTQ
TGKPKYSPSFQGFIFSLDTSINTTYLQWSSLKASDTAIYFCTRLGTGNTKGFAY
WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 413)

Вариабельная область легкой цепи гуманизированного 79E3E3

10 DIQITQSPSSLSASLGDKVTITCRSSQSLLYSENNQDYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASN
LQSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCEQTYRYPFTFGPGTKVDIKR (SEQ
ID NO: 414)

VH 1 тяжелой цепи гуманизированного 9-G05

15 DIQITQSPSSLSASLGDKVTITCRSSQSLLYSENNQDYLAWYQQKPGKAPKLLIY
GASNLQSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCEQTYRYPFTFGPGTKVDIKR
(SEQ ID NO: 414)

*Лидерная последовательность-VH-hIgG1CH-стоп-кодон**

20 **MGWSCIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPDYNMDW**
VRQAPGQRLEWMGYINPDNGGTIYNQKFKGRVTLTVDTSASTAYMELSSLRSEDTA
VYYCARLDSSGYGYAMDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
25 **TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD**
KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO: 415)

VH 2 тяжелой цепи гуманизированного 9-G05

*Лидерная последовательность -VH-hIgG1CH-стоп-кодон**

30 **MGWSCIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPDYNM**
DWVRQAPGQRLEWIGYINPDNGGTIYNQKFKGRVTLTVDTSASTAYMELSSLR
SEDTAVYYCARLDSSGYGYAMDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
35 **SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK**
KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY

**KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK* (SEQ ID NO: 416)**

VH_3 тяжелой цепи гуманизированного 9-G05

5 ***Лидерная последовательность-VH-hIgG1CH-стоп-кодон****

**MGWSCIIIFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPDYNM
DWVRQAPGQRLEWMGYINPDNGGTIYNQKFKGRATLTVDTASTAYMELSSLR
SEDTAVYYCARLDSSGYGYAMDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
10 TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
15 LSPGK* (SEQ ID NO: 417)**

VH_4 тяжелой цепи гуманизированного 9-G05

Лидерная последовательность-VH-hIgG1CH-стоп-кодон*

**MGWSCIIIFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPD
20 YNMDWVRQAPGQSLEWIGYINPDNGGTIYNQKFKGRATLTVDTASTAYMELS
SLRSEDTAVYYCARLDSSGYGYAMDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
25 KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPGK* (SEQ ID NO: 418)**

30 VL_1 легкой цепи гуманизированного 9-G05

Лидерная последовательность-VL-hIgKCL-стоп-кодон*

**MGWSCIIIFLVATATGVHSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDNYGISF
MHWYQQKPGQPPELLIYRASNLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVATY**

YCQOSYKDPRTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO: 419)

5 VL 2 легкой цепи гуманизованного 9-G05

*Лидерная последовательность-VL-hIgKCL-стоп-кодон**

MGWSCIILFLVATATGVHSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVDNYGISF
MHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLDSVDFPARFSGSGSRDFTLTINPVEANDTATY
YCQOSYKDPRTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
10 YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO: 420)

Варибельная область тяжелой цепи 16E10

QSLEESGGDLVKPGASLTLCRVSGFSFSSSYMCWVRQAPGKGLEWVSCIGTT
15 RGSTYYATWAKGRFTISKISSTTVTLQMTSLTDADTATYFCARDATGYRINTIGL
YFNLWGPGLVTVSS (SEQ ID NO: 421)

Варибельная область VH_1 тяжелой цепи гуманизованного 16E10

QSLLES GGGLVKPGGSLRLSCAVSGFSFSSSYMCWVRQAPGKGLEWVSCIGTTTRGS
20 TYYADSAKGRFTISKISKNTVYLQMTSLRAEDTAVYFCARDATGYRINTIGLYFNLW
GPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 422)

Варибельная область VH_2 тяжелой цепи гуманизованного 16E10

EVQLLES GGGLVKPGGSLRLSCAVSGFSFSSSYMCWVRQAPGKGLEWVSCIG
25 TTRGSTYYADSAKGRFTISKDNSKNTVYLQMTSLRAEDTAVYFCARDATGYRI
NTIGLYFNLWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 423)

Варибельная область VH_3 тяжелой цепи гуманизованного 16E10

QSLLES GGGLVKPGGSLRLSCAVSGFSFSSSYMCWVRQAPGKGLEWVSCIGTT
30 RGSTYYADSAKGRFTISKESKNTVYLQMSLRAEDTAVYFCARDATGYRINTIG
LYFNLWGPGLVTVSS (SEQ ID NO: 424)

Вариабельная область VH_4 тяжелой цепи гуманизированного 16E10

EVQLLES GGGLVKPGGSLRLSCAVSGFSFSSSYMCWVRQAPGKGLEWVSCIG
TTRGSTYYADSAKGRFTISKDNSKNTVY LQMSSLRAEDTAVYFCARDATGYRIN
TIGLYFNLWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 425)

5

Вариабельная область VH_5 тяжелой цепи гуманизированного 16E10

QSLLES GGGLVKPGGSLRLSCAVSGFSFSSSYMCWVRQAPGKGLEWVSCIGTT
RGSTYYADSAKGRFTISKESKNTVY LQMSSLRAEDTAVYFCARDATGYRIQTIG
LYFNLWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 426)

10

Вариабельная область VH_6 тяжелой цепи гуманизированного 16E10

EVQLLES GGGLVKPGGSLRLSCAVSGFSFSSSYMCWVRQAPGKGLEWVSCIG
TTRGSTYYADSAKGRFTISKDNSKNTVY LQMSSLRAEDTAVYFCARDATGYRIQ
TIGLYFNLWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 427)

15

Вариабельная область легкой цепи 16E10

ELTQTPSSVEAAVGGTPTIKCQASQTIYSYLSWYQQKPGQPPKLLIYEASKLASG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISDLECADAAATYYCQSYHGTA STEYNTFGGGTEV VVK
(SEQ ID NO: 428)

20

Вариабельная область VL_1 легкой цепи гуманизированного
16E10

QLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQTIYSYLSWYQQKPGKPPKLLIYEASKLASGVPSR
FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQSYHGTA STEYNTFGGGTKVEIK (SEQ ID
NO: 429)

25

Вариабельная область VL_2 легкой цепи гуманизированного 16E10

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQTIYSYLSWYQQKPGKPPKLLIYEASKLAS
GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQSYHGTA STEYNTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 430)

30

Вариабельная область VL_3 легкой цепи гуманизированного 16E10

QLTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQTIYSYLSWYQQKPGKPPKLLIYEASKLASG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDTATYYCQSYHGTASTEYNTFGGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 431)

5

Вариабельная область VL_4 легкой цепи гуманизированного 16E10

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQTIYSYLSWYQQKPGKPPKLLIYEASKLAS
GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDTATYYCQSYHGTASTEYNTFGGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 432)

10

Вариабельная область VL_5 легкой цепи гуманизированного 16E10

QLTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQTIYSYLSWYQQKPGKPPKLLIYEASKLASG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDTATYYCQSYHGTASTEYQTFGGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 433)

15

Вариабельная область VL_6 легкой цепи гуманизированного 16E10

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQTIYSYLSWYQQKPGKPPKLLIYEASKLAS
GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDTATYYCQSYHGTASTEYQTFGGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 434).

20

Эквиваленты

25 Должно быть очевидно, что хотя изобретение описано в сочетании с его
подробным описанием, указанное выше описание предназначено для
иллюстрации и не направлено на ограничение объема изобретения, который
определяется прилагаемой формулой изобретения. Другие аспекты,
преимущества и модификации подпадают под объем указанной ниже формулы
изобретения.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело к интегрину альфа 11 бета 1 ($\alpha 11\beta 1$) или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-435.

2. Антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий последовательность CDR, входящую в любую из SEQ ID NO: 103-207, 209, 211, 213, 216, 218, 220, 223, 225, 228, 233, 234, 236, 240, 241, 245, 247, 253, 255, 257, 259, 261, 265, 267, 269, 271, 275, 277, 279, 281, 283, 287, 289, 291, 293, 296, 300, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 325, 327, 329, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 348, 351, 353, 355, 358, 360, 361, 364, 366, 368, 369, 374, 376, 377, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 387, 389, 392, 393, 396, 398, 400, 402, 405, 408, 411 или 413-435.

3. Антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий CDR1, CDR2 и CDR3, входящие в любую из SEQ ID NO: 103-206 или 413-435.

4. Антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, содержащее/содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-114, 207-311 и 312-435.

5. Антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 2, содержащее/содержащий последовательность CDR, входящую в любую из SEQ ID NO: 103-114, 207, 209, 211, 213, 216, 218, 220, 223, 225, 228, 233, 234, 236, 240, 241, 245, 247, 253, 255, 257, 259, 261, 265, 267, 269, 271, 275, 277, 279, 281, 283, 287, 289, 291, 293, 296, 300, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 325, 327, 329, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 348, 351, 353, 355, 358, 360, 361, 364, 366, 368, 369, 374, 376, 377, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 387, 389, 392, 393, 396, 398, 400, 402, 405, 408, 411 или 413-435.

6. Антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 2, содержащее/содержащий одну или несколько последовательностей CDR, входящих в любую из SEQ ID NO: 103-114 или 413-434.

5 7. Антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 3, содержащее/содержащий CDR1, CDR2 и CDR3, входящие в любую из SEQ ID NO: 103-114 или 413-434.

10 8. Антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 1-7, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

15 9. Антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 1-8, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой гуманизованное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

20 10. Антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 1-9, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент снижает взаимодействие $\alpha 11\beta 1$ с коллагеном в экспрессирующих человеческий $\alpha 11\beta 1$ клетках.

25 11. Антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который конкурирует с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом по одному из п.п. 1-10.

12. Нуклеиновая кислота, содержащая нуклеотидную последовательность, которая кодирует антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 1-11.

30 13. Нуклеиновая кислота по п. 11, в которой нуклеотидная последовательность содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1-102.

14. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 12 или п. 13.

15. Клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту по п. 12 или п. 13 или вектор по п. 14.

5

16. Способ получения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, включающий культивирование клетки-хозяина по п. 14 в условиях, пригодных для экспрессии антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

10 17. Способ лечения индивидуума, который имеет фиброзное нарушение или имеет риск его возникновения, где способ включает введение индивидууму в терапевтически эффективном количестве антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по одному из п.п. 1-11.

15 18. Способ по п. 17, в котором фиброзное нарушение представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF), хроническое заболевание почек, диабетическую кардиомиопатию, первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный цирроз (PBC), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD/NASH), болезнь Крона, язвенный колит или системный склероз.

20

19. Способ лечения индивидуума, который имеет рак или имеет риск его возникновения, где способ включает введение индивидууму в терапевтически эффективном количестве антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по одному из п.п. 1-11.

25

30 20. Способ по п. 19, в котором рак представляет собой плоскоклеточную карциному головы и шеи, протоковую аденокарциному поджелудочной железы, немелкоклеточный рак легкого, карциному коры надпочечников, острый миелоидный лейкоз, уротелиальную карциному мочевого пузыря, инвазивную карциному молочной железы, плоскоклеточную карциному шейки матки, холангиокарциному, колоректальную аденокарциному, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, аденокарциному пищевода, мультиформную глиобластому, гепатоцеллюлярную карциному печени,

аденокарциному легкого, плоскоклеточную карциному легкого, меланому кожи, мезотелиому, серозную цистаденокарциному яичников, феохромоцитому и параганглиому, аденокарциному предстательной железы, саркому, аденокарциному желудка, опухоли половых клеток яичек, тимому, карциному щитовидной железы, карциному эндометрия тела матки, карциносаркому матки, увеальную меланому, ренальную светлоклеточную карциному почки, хромофобный рак почки, ренальную папиллярно-клеточную карциному почки или их комбинацию.

10 21. Способ по п. 19 или п. 20, дополнительно включающий введение индивидууму в эффективном количестве химиотерапевтического агента или онколитического терапевтического агента.

АНТИТЕЛА ПРОТИВ ИНТЕГРИНА АЛЬФА 11 БЕТА 1

5 Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка претендует на приоритет предварительной заявки на патент США № 62/951723, поданной 27 декабря 2019 г., предварительной заявки на патент США № 62/983155, поданной 28 февраля 2020 г. и предварительной заявки на патент США № 63/054717, поданной 21 июля 2020 г., содержание
10 каждой из которых в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылки.

Предпосылки создания изобретения

Фиброз представляет собой процесс образования рубцов, который проявляется во многих тканях организма, как правило, в результате воспаления
15 или повреждения тканей. Повышенная выработка внеклеточного матрикса приводит к нарушению органов и часто к смерти. На долю заболеваний, связанных с фиброзом, приходится примерно 45% всех смертей в промышленно развитых странах (Wynn T. A., J Pathol. 214, 2008, сс. 199-210). Одним из таких заболеваний является системный склероз (SSc). SSc представляет собой сложное
20 аутоиммунное заболевание с хроническим прогрессирующим течением и высокой вариабельностью между пациентами. Оно характеризуется воспалением, сосудистой дисфункцией и фиброзом. Фиброз кожи и внутренних органов приводит к необратимому образованию рубцов и, в конце концов, к нарушению органов, что сопровождается высокой смертностью. В настоящее
25 время отсутствует одобренная таргетная терапия с модифицирующим заболеванием потенциалом.

Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем описании представлены новые блокирующие функцию антитела против рецептора коллагена типа 1 интегрина альфа 11 бета 1 ($\alpha 11\beta 1$).
30 В настоящем описании предложено также применение указанных антител для лечения фиброзных нарушений и/или различных видов рака.

Одним из объектов изобретения, представленных в настоящем описании, является антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент,

которое/который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 103-435. Другим объектом изобретения, представленным в настоящем описании, является антитело к $\alpha 1\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который содержит последовательность CDR, включенную в любую из SEQ ID NO: 103-207, 209, 211, 213, 216, 218, 220, 223, 225, 228, 233, 234, 236, 240, 241, 245, 247, 253, 255, 257, 259, 261, 265, 267, 269, 271, 275, 277, 279, 281, 283, 287, 289, 291, 293, 296, 300, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 325, 327, 329, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 348, 351, 353, 355, 358, 360, 361, 364, 366, 368, 369, 374, 376, 377, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 387, 389, 392, 393, 396, 398, 400, 402, 405, 408, 411, 413-435 или 436-443. Другим объектом изобретения, представленным в настоящем описании, является антитело к $\alpha 1\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который содержит CDR1, CDR2 и CDR3, включенные в любую из SEQ ID NO: 103-206 или 413-435. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 1\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-114, 207-311 или 436-442, и 312-435 или 443. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 1\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательность CDR, включенную в любую из SEQ ID NO: 103-114, 207, 209, 211, 213, 216, 218, 220, 223, 225, 228, 233, 234, 236, 240, 241, 245, 247, 253, 255, 257, 259, 261, 265, 267, 269, 271, 275, 277, 279, 281, 283, 287, 289, 291, 293, 296, 300, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 325, 327, 329, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 348, 351, 353, 355, 358, 360, 361, 364, 366, 368, 369, 374, 376, 377, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 387, 389, 392, 393, 396, 398, 400, 402, 405, 408, 411, 413-435 или 436-443. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 1\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит одну или несколько последовательностей CDR, включенных в любую из SEQ ID NO: 103-114 или 413-434. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 1\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR1, CDR2 и CDR3, включенные в любую из SEQ ID NO: 103-114 или 413-434.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 1\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой моноклональное

антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой гуманизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент снижает взаимодействие $\alpha 11\beta 1$ с коллагеном в экспрессирующих человеческий $\alpha 11\beta 1$ клетках. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент конкурирует с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, представленным в настоящем описании.

10 Другим объектом изобретения, представленным в настоящем описании, является нуклеиновая кислота, содержащая нуклеотидную последовательность, которая кодирует антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное/представленный в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеотидная последовательность содержит последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 1-102.

Другим объектом изобретения, представленным в настоящем описании, является вектор, который содержит нуклеиновую кислоту, представленную в настоящем описании.

20 Другим объектом изобретения, представленным в настоящем описании, является клетка-хозяин, которая содержит нуклеиновую кислоту, представленную в настоящем описании, или вектор, представленный в настоящем описании.

25 Другим объектом изобретения, представленным в настоящем описании, является способ получения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, представленного в настоящем описании, включающий культивирование клетки-хозяина в условиях, пригодных для экспрессии антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

30 Другим объектом изобретения, представленным в настоящем описании, является способ лечения индивидуума, который имеет фиброзное нарушение или имеет риск его возникновения, где способ включает введение индивидууму, который нуждается в этом, в терапевтически эффективном количестве антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, представленного в настоящем

описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения фиброзное нарушение представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF), хроническое заболевание почек, диабетическую кардиомиопатию, первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный цирроз (PBC),
5 неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD/NASH), болезнь Крона, язвенный колит или системный склероз.

Другим объектом изобретения, представленным в настоящем описании, является способ лечения индивидуума, который имеет рак или имеет риск его возникновения, где способ включает введение индивидууму, который нуждается
10 в этом, в терапевтически эффективном количестве антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, представленного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой один или несколько из следующих типов рака: плоскоклеточные саркомы головы и шеи, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, немелкоклеточный
15 рак легкого, карцинома коры надпочечников, острый миелоидный лейкоз, уротелиальная карцинома мочевого пузыря, инвазивная карцинома молочной железы, плоскоклеточная карцинома шейки матки, холангиокарцинома, колоректальная аденокарцинома, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, аденокарцинома пищевода, мультиформная глиобластома,
20 гепатоцеллюлярная карцинома печени, аденокарцинома легкого, плоскоклеточная карцинома легкого, меланома кожи, мезотелиома, серозная цистаденокарцинома яичников, феохромоцитомы и параганглиома, аденокарцинома предстательной железы, саркома, аденокарцинома желудка, опухоли половых клеток яичек, тимомы, карцинома щитовидной железы,
25 карцинома эндометрия тела матки, карциносаркома матки, увеальная меланома, ренальная светлоклеточная карцинома почки, хромофобный рак почки и ренальная папиллярно-клеточная карцинома почки.

Краткое описание чертежей

Доктрина настоящего изобретения, указанная в описании, должна стать более
30 очевидной после ознакомления с приведенными ниже описанием различных приведенных с целью иллюстрации вариантов осуществления изобретения в сочетании с прилагаемыми чертежами. Должно быть очевидно, что

представленные ниже чертежи представлены только для иллюстрации и никоим образом не направлены на ограничение доктрины настоящего изобретения.

На чертежах показано:

на фиг. 1 – изображение структуры интегрин. На панелях
5 проиллюстрирована структура коллагенсвязывающих интегринов и три различные конформации интегринов, которые могут присутствовать на поверхности клетки;

на фиг. 2А – график, иллюстрирующий связывание по данным ELISA-анализа приведенных в качестве примера мышинных моноклональных антител с
10 человеческим $\alpha 11\beta 1$;

на фиг. 2Б - график, иллюстрирующий связывание по данным ELISA-анализа приведенных в качестве примера мышинных моноклональных антител с мышинным $\alpha 11\beta 1$;

на фиг. 3А - график, иллюстрирующий связывание по данным ELISA-анализа приведенных в качестве примера крысиных моноклональных антител с
15 доменом I человеческого $\alpha 11\beta 1$;

на фиг. 3Б - график, иллюстрирующий связывание по данным ELISA-анализа приведенных в качестве примера мышинных моноклональных антител с доменом I человеческого $\alpha 11\beta 1$;

на фиг. 4А - график, иллюстрирующий связывание по данным FACS-анализа
20 приведенных в качестве примера крысиных моноклональных антител с CHO-K1-клетками, экспрессирующими человеческий $\alpha 11\beta 1$;

на фиг. 4Б - график, иллюстрирующий связывание по данным FACS-анализа
25 приведенных в качестве примера мышинных моноклональных антител с CHO-K1-клетками, экспрессирующими человеческий $\alpha 11\beta 1$;

на фиг. 5 - график, иллюстрирующий связывание по данным FACS-анализа приведенных в качестве примера мышинных моноклональных антител с человеческими легочными фибробластами (HPF) и миофибробластами (MF);

на фиг. 6А – график, иллюстрирующий способность приведенных в
30 качестве примера крысиных моноклональных антител ингибировать адгезию (прикрепление) CHO-K1-клеток, экспрессирующих человеческий $\alpha 11$, к коллагену типа I из хвоста крыс;

на фиг. 6Б – график, иллюстрирующий способность приведенных в качестве примера кроличьих моноклональных антител ингибировать адгезию СНО-К1-клеток, экспрессирующих человеческий $\alpha 11$, к коллагену типа I из хвоста крыс;

5 на фиг. 6В – график, иллюстрирующий способность приведенных в качестве примера мышинных моноклональных антител ингибировать адгезию СНО-К1-клеток, экспрессирующих человеческий $\alpha 11$, к коллагену типа I из хвоста крыс;

10 на фиг. 7А - график, иллюстрирующий способность приведенных в качестве примера крысиных моноклональных антител ингибировать превращение фибробластов в миофибробласты (переход фибробласт-миофибробласт) (FMT), по данным, полученным на основе измерения процента ингибирования повышающей регуляции α SMA (альфа-актин гладких мышц);

15 на фиг. 7Б - график, иллюстрирующий способность приведенных в качестве примера кроличьих моноклональных антител ингибировать превращение фибробластов в миофибробласты (FMT), по данным, полученным на основе измерения процента ингибирования повышающей регуляции α SMA;

20 на фиг. 7В - график, иллюстрирующий способность приведенных в качестве примера мышинных моноклональных антител ингибировать превращение фибробластов в миофибробласты (FMT), по данным, полученным на основе измерения процента ингибирования повышающей регуляции α SMA;

25 на фиг. 8 - график, иллюстрирующий способность приведенных в качестве примера моноклональных антител ингибировать опосредованное присутствующим в СНО-К1 человеческим $\alpha 11$ сжатие геля коллагена типа I из хвоста крыс;

на фиг. 9 – график, иллюстрирующий аффинность приведенных в качестве примеров моноклональных антител к человеческому $\alpha 11\beta 1$, оцененную с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR);

30 на фиг. 10А и фиг. 10Б - графики, иллюстрирующие аффинность приведенных в качестве примеров моноклональных антител к человеческому $\alpha 11\beta 1$, оцененную с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR);

на фиг. 11А и фиг. 11Б - графики, иллюстрирующие способность отобранных кроличьих, крысиных, мышинных и человеческих моноклональных антител связываться с $\alpha 11\beta 1$, экспрессируемым на поверхности СНО-клеток;

на фиг. 12 - графики, иллюстрирующие связывание по данным FACS-анализа приведенных в качестве примера моноклональных антител с человеческими легочными фибробластами (HPF) и миофибробластами (MF);

на фиг. 13 – график и таблица, иллюстрирующие связывание по данным FACS-анализа приведенных в качестве примера моноклональных антител с человеческими миофибробластами (MF);

на фиг. 14 – график, иллюстрирующий способность отобранных моноклональных антител связываться с $\alpha 11\beta 1$, экспрессируемым на поверхности СНО-клеток;

на фиг. 15А и фиг. 15Б – графики, иллюстрирующие способность приведенных в качестве примера моноклональных антител ингибировать адгезию СНО-клеток, экспрессирующих человеческий $\alpha 11$, к коллагену типа I из хвоста крыс;

на фиг. 16 – график, иллюстрирующий воздействие приведенных в качестве примера моноклональных антител на рост ксенотрансплантатов у SCID-мышей;

на фиг. 17А, фиг. 17Б и фиг. 17В – диаграммы, иллюстрирующие воздействие приведенных в качестве примера моноклональных антител на растворимые профиброгенные маркеры из полученных с помощью прецизионной резки ломтиков печени (PCL)).

Подробное описание изобретения

Изобретение, представленное в настоящем описании, основано, в частности, на открытии новых антител, которые избирательно связываются с $\alpha 11\beta 1$. В описании представлены также нуклеиновые кислоты, кодирующие указанные антитела, и способы их применения для лечения фиброза и заболеваний, включающих фиброзный компонент.

Фиброз и заболевания

Фиброз представляет собой процесс образования рубцов, который проявляется во многих тканях организма, как правило, в результате воспаления или повреждения тканей. Повышенная выработка внеклеточного матрикса приводит к нарушению органов и часто к смерти. На долю заболеваний,

связанных с фиброзом, приходится примерно 45% всех смертей в промышленно развитых странах (Wynn T. A., J Pathol. 214, 2008, сс. 199-210). Одним из таких заболеваний является системный склероз (SSc). SSc представляет собой сложное аутоиммунное заболевание с хроническим прогрессирующим течением и

5 высокой вариабельностью между пациентами. Оно характеризуется воспалением, сосудистой дисфункцией и фиброзом. Фиброз кожи и внутренних органов приводит к необратимому образованию рубцов и в конце концов к нарушению органов, что сопровождается высокой смертностью. В настоящее время отсутствует одобренная таргетная терапия с модифицирующим

10 заболеванием потенциалом.

Клетки, ответственные за производство внеклеточного матрикса (ECM), предназначенного для репарации ткани (в том числе при фиброзе), представляют собой специализированный тип фибробластов, которые называют

15 миофибробластами (MF). Хотя механизмы фиброза интенсивно изучались, этот сложный процесс далеко не до конца понятен. Для фокусирования на наиболее важных факторах, вызывающих фиброз, изучены опубликованные наборы данных, полученные на пациентах (данные о пациентах с SSc и здоровых контролях), с использованием разработанной заявителями методологии анализа новых данных. Этот анализ позволил идентифицировать связывающий коллаген

20 типа I интегрин альфа 11 бета 1 ($\alpha 11\beta 1$) в качестве одной из главных мишеней для модуляции фиброза.

На сегодняшний день отсутствуют эффективно модифицирующие заболевание методы лечения фиброза. Два из одобренных терапевтических средств для лечения идиопатического легочного фиброза (IPF), нинтеданиб и

25 пирфенидон, действуют слабо и не модифицируют заболевание, и на сегодняшний день отсутствует одобренная терапия системного склероза (SSc). В некоторых вариантах осуществления изобретения фиброзное нарушение представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF), хроническое заболевание почек, диабетическую кардиомиопатию, первичный

30 склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный цирроз (PBC), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD/NASH), болезнь Крона, язвенный колит или системный склероз (SSc). В некоторых вариантах осуществления изобретения фиброзное нарушение представляет собой или

включает фиброз предсердий, эндомиокардиальный фиброз, артрофиброз, фиброз средостения, миелофиброз, прогрессирующий массивный фиброз, забрюшинный фиброз или фиброз скелетных мышц.

Одной из клинических особенностей микроокружения опухоли является взаимодействие между опухолью и стромой, которое в основном зависит от различных интегринов, которые взаимодействуют с компонентами ЕСМ, а также факторами роста. Такое взаимодействие может влиять на выживаемость, прогрессирующее и, в конечном итоге, метастазирование опухоли. Известно, что $\alpha 11\beta 1$ сверхэкспрессируется в ассоциированных с опухолью фибробластах (CAF) метастатических опухолей, и его экспрессия коррелирует с агрессивными опухолями у пациентов. Например, описана сверхэкспрессия интегрин $\alpha 11$ в строме большинства плоскоклеточных карцином головы и шеи (HNSCC) и положительная корреляция с экспрессией альфа-актина гладких мышц (Parajuli и др., J. Oral Pathol. Med. 46, 2017, сс. 267-275). Имеет место также сверхэкспрессия интегрин $\alpha 11$ CAF в строме протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) (Schnittert и др., FASEB J. 33, 2019, сс. 6609-6621). Кроме того, установлено, что сверхэкспрессия интегрин $\alpha 11\beta 1$ в строме опухолей ассоциирована с ростом опухолей и метастатическим потенциалом немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), а высокий уровень экспрессии ITGA11 (гена, кодирующего интегрин альфа-11 у людей) связан с более низкой безрецидивной выживаемостью у всех пациентов с NSCLC; в этом же исследовании продемонстрировано, что сверхэкспрессия $\alpha 11$ в клеточных линиях рака легкого приводила к повышенной миграции и инвазии (Ando и др., Cancer Sci. 111, 2020, сс. 200-208).

25 Интегрины

Интегрины представляют собой большое семейство трансмембранных гетеродимерных гликопротеиновых рецепторов типа I и действуют как основные рецепторы клеточной адгезии. Рецепторы из семейства интегринов играют ключевые роли в модуляции путей трансдукции сигналов, которые контролируют адгезию, миграцию, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток. Известно 18 α - и 8 β -субъединиц, при объединении которых образуется 24 гетеродимера интегринов. Каждый интегринный рецептор содержит две нековалентно связанные субъединицы, α и β . Интегрины $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 10\beta 1$ и

$\alpha 11\beta 1$ представляют собой основные рецепторы коллагена. Субъединицы α и β представляют собой трансмембранные белки с крупными модульными внеклеточными доменами, одиночными трансмембранными спиралями и короткими цитоплазматическими областями, которые опосредуют

5 взаимодействия в цитоскелете. Внеклеточный домен интегринов, как правило, представляет собой крупные структуры с молекулярной массой примерно 80-150 кДа. Структура внеклеточных доменов может иметь вид содержащей головную часть («головку») области, соединенной с двумя ножками (см. на фиг. 1

10 структуру связывающих коллаген интегринов). Коллагенсвязывающие интегринины содержат домен I, который служит в качестве лигандсвязывающего сайта. αI -домен содержит «зависящий от ионов металлов сайт адгезии» (MIDAS), который связывает катионы двухвалентных металлов (Mg^{2+}) и играет важную роль в связывании лиганда.

Интегринины могут присутствовать в трех различных конформациях: 1)

15 покоящееся состояние с низкой аффинностью (согнутая конформация, фиг. 1, панель А), в которой «головка», содержащая сайт связывания лиганда, повернута к мембране; 2) «разогнутое» состояние с промежуточной аффинностью, в которой интегрин расширен, но «головка» остается «закрытой» (фиг. 1, панель Б), и 3) «разогнутое» состояние с высокой аффинностью, в

20 котором интегрин полностью активирован и легко связывается с лигандом. Сложность различных состояний интегринина позволяет использовать как аллостерические, так и блокирующие лиганд пути ингибирования функции интегринина. На фиг. 1 звездочкой обозначен один из аллостерических путей для блокады функции интегринина, состоящий в создании моноклонального антитела,

25 который препятствует достижению интегринином полностью «разогнутой» конформации из промежуточной «разогнутой» конформации. Другим аллостерическим вариантом является связывание интегринина в его согнутой/неактивной конформации и предотвращение его превращения в любое из двух других состояний. Неаллостерический путь ингибирования функции

30 интегринина включает связывание с доменом I для предупреждения присоединения интегринина к коллагену. Связывание непосредственно с лигандсвязывающим сайтом сопряжено с риском образования рекомбинантного активатора функции интегринина.

В качестве рецепторов клеточной поверхности интегрины воспринимают жесткость окружающего матрикса, заставляя клетки продолжать производить и реконструировать соединительную ткань, что может закреплять фиброзный фенотип. Многие интегрины сверхэкспрессируются при фиброзе, однако неясно, достаточно ли альфа-субъединицы для возникновения фиброза. Интегрин $\alpha 11\beta 1$ специфически экспрессируется на субпопуляции фибробластов и миофибробластов (т.е. клетках, образующих конечный рубец). В современной литературе представлены убедительные доказательства того, что $\alpha 11\beta 1$ является одним из основных факторов фиброзного фенотипа в сердечной ткани, печени, легких и почках (Romaine A. и др., Overexpression of integrin alpha 11 induces cardiac fibrosis in mice. Acta Physiol, февраль 2018 г. 222(2); Bansal R. и др., Integrin alpha 11 in the regulation of the myofibroblast phenotype: implications for fibrotic diseases. Exp Mol Med. 17, 17 ноября 2017 г., 49(11)). Блокада функции $\alpha 11\beta 1$ может ингибировать дифференцировку миофибробластов и отложение внеклеточного матрикса (т.е. основного события при формировании рубца), и блокада функции $\alpha 11\beta 1$ может обеспечивать механизм локального, специфического для повреждения ослабления фиброза, который может коренным образом изменить фиброзное микроокружение и модифицировать прогрессирование заболевания при всех заболеваниях, которые имеют фиброзный компонент.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное/представленный в настоящем описании, уменьшает взаимодействие $\alpha 11\beta 1$ с коллагеном в человеческих клетках, экспрессирующих коллаген. В некоторых вариантах осуществления изобретения уменьшение взаимодействия $\alpha 11\beta 1$ с коллагеном в человеческих клетках, экспрессирующих $\alpha 11\beta 1$, включает взаимодействие антитела к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающего фрагмента с $\alpha 11\beta 1$, который находится в покоем состоянии с низкой аффинностью (согнутая конформация). В некоторых вариантах осуществления изобретения уменьшение взаимодействия $\alpha 11\beta 1$ с коллагеном в человеческих клетках, экспрессирующих $\alpha 11\beta 1$, включает взаимодействие антитела к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающего фрагмента с $\alpha 11\beta 1$, который находится в «разогнутом» состоянии с промежуточной аффинностью. В некоторых вариантах осуществления изобретения уменьшение

взаимодействия $\alpha 11\beta 1$ с коллагеном в человеческих клетках, экспрессирующих $\alpha 11\beta 1$, включает взаимодействие антитела к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающего фрагмента с $\alpha 11\beta 1$, который находится в «разогнутом» состоянии с высокой аффинностью.

5 Антитела

Понятие «антитела» в контексте настоящего описания применяют в наиболее широком смысле и оно включает различные структуры антител, включая (но не ограничиваясь только ими) моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела) и/или фрагменты антител (предпочтительно ферменты, которые обладают требуемой антигенсвязывающей активностью). Антитело, указанное в настоящем описании, может представлять собой иммуноглобулин, тяжелую цепь антитела, легкую цепь антитела, антитело на основе LRR или другой белковый каркас с напоминающими антитело свойствами, а также другой иммунологический связывающий фрагмент, известный в данной области, включая, например, Fab, Fab', Fab'2, Fab2, Fab3, F(ab')₂, Fd, Fv, Feb, scFv, SMIP (небольшой модульный иммунофармацевтический препарат), антитело, диабоди, триабоди, тетрабоди, минибоди, максибоди, tandab (тандемное биспецифическое антитело), DVD (антитело с двойным переменным доменом), BiTe (биспецифический активатор (проводник) Т-клеток, антитело, полученное с помощью технологии TandAb, или т.п. или любую их комбинацию. Структуры субъединиц и трехмерные конфигурации различных классов антител известны в данной области. Понятие «моноклональное антитело» или «МАт» относится к антителу, полученному из популяции практически гомогенных антител, т.е. индивидуальные антитела, образующие популяцию, являются идентичными и/или связываются с одним и тем же эпитопом, за исключением возможных вариантов антител (например, содержащих мутации, встречающиеся в естественных условиях или возникающие при получении препарата моноклонального антитела), указанные варианты, как правило, присутствуют в минорных количествах. В отличие от препаратов поликлональных антител, которые обычно включают различные антитела, направленные против

различных детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело препарата моноклональных антител направлено против одной детерминанты на антигене.

Понятие «антигенсвязывающий фрагмент» относится к участку интактного антитела, который связывается с антигеном, с которым связывается интактное антитело. Антигенсвязывающий фрагмент антитела включает любой
5 встречающийся в природе, получаемый ферментативно, синтетический или генетически сконструированный полипептид или гликопротеин, который специфически связывает антиген с образованием комплекса. Примеры фрагментов антител включают (но не ограничиваясь только ими) Fv, Fab, Fab', Fab'-SH,
10 F(ab')₂; диабоды; линейные антитела; одноцепочечные молекулы антител (например, scFv или V_HN или только домены V_H или V_L); и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающие фрагменты антител, указанные в настоящем описании, представляют собой scFv.
15 Как и в случае с молекулами полных антител, антигенсвязывающие фрагменты могут быть моноспецифическими или мультиспецифическими (например, биспецифическими). Мультиспецифический антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать по меньшей мере два различных переменных домена, при этом каждый переменный домен обладает способностью
20 специфически связываться с отдельным антигеном или с другим различным эпитопом того же антигена.

Понятие «мультиспецифическое антитело» относится к антителу, содержащему по меньшей мере два различных антигенсвязывающих домена, которые распознают и специфически связываются по меньшей мере с двумя
25 различными антигенами. «Биспецифическое антитело» является типом мультиспецифического антитела, которое содержит два различных антигенсвязывающих домена, которые распознают и специфически связываются по меньшей мере с двумя различными антигенами.

Понятие «отличающийся от другого антиген» может относиться к
30 отличающимся друг от друга и/или различным белкам, полипептидам или молекулам; а также отличающимся друг от друга и/или различным эпитопам, при этом эпитопы могут находиться в одном белке, полипептиде или другой молекуле.

Понятие «эпитоп» относится к антигенной детерминанте, которая взаимодействует со специфическим антигенсвязывающим центром в вариабельной области молекулы антитела, которая называется паратопом. Один антиген может иметь более одного эпитопа. Так, различные антитела могут связываться с различными областями антигена и могут обладать различными биологическими действиями. Понятие «эпитоп» относится также к участку антигена, на который реагируют В- и/или Т-клетки. Оно относится также к области антигена, которая связывается антителом. Эпитопы могут относиться к структурным или функциональным. Функциональные эпитопы, как правило, представляют собой субпопуляцию структурных эпитопов, и они имеют остатки, которые принимают непосредственное участие в аффинности взаимодействия. Эпитопы могут представлять собой также конформационные эпитопы, которые состоят из нелинейно расположенных (не являющихся смежными) аминокислот. В некоторых вариантах осуществления изобретения эпитопы могут включать детерминанты, которые представляют собой химически активные поверхностные группы молекул, таких как аминокислоты, боковые цепи сахаров, фосфорильные группы или сульфонильные группы, и в некоторых вариантах осуществления изобретения могут иметь специфические характеристики трехмерной структуры и/или специфические характеристики зарядов.

В контексте настоящего описания понятие «селективное связывание», «селективно связывает», «специфическое связывание» или «специфически связывает» касательно антигенсвязывающего участка и антигена-мишени, относится к предпочтительной ассоциации антигенсвязывающего участка с антигеном-мишенью, а не с субстанцией, которая не является антигеном-мишенью. Определенная степень неспецифического связывания может происходить между антигенсвязывающим участком и не являющейся мишенью субстанцией. В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий участок селективно связывается с антигеном-мишенью, если связывание между антигенсвязывающим участком и антигеном-мишенью превышает более чем в 2 раза, более чем в 5 раз, более чем в 10 раз или более чем в 100 раз связывание антигенсвязывающего участка с не являющейся мишенью субстанцией. В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий участок селективно связывается с антигеном-мишенью,

если аффинность связывания составляет менее чем примерно $10^{-5}M$, менее чем примерно $10^{-6}M$, менее чем примерно $10^{-7}M$, менее чем примерно $10^{-8}M$ или менее чем примерно $10^{-9}M$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела или их
5 фрагменты, которые селективно связываются с идентичным эпитопом или перекрывающимся эпитопом, часто могут конкурировать за связывание с антигеном. Так, в некоторых вариантах осуществления изобретения в описании представлено/представлен антитело или его фрагмент, которое/который
10 перекрестно конкурирует с приведенным в качестве примера антителом или его фрагментом. В некоторых вариантах осуществления изобретения понятие «перекрестно конкурировать», «конкурировать», «перекрестная конкуренция» или «конкуренция» означает, что антитела или их фрагменты конкурируют за один и тот же эпитоп или сайт связывания на мишени. Такую конкуренцию можно определять с помощью анализа, в котором референс-антитело или его фрагмент
15 предупреждает или ингибирует специфическое связывание тестируемого антитела или его фрагмента, и наоборот. Многочисленные типы анализов связывания в условиях конкуренции (конкурентные анализы) можно применять для определения того, конкурирует ли тестируемая молекула с референс-молекулой за связывание. Примеры анализов, которые можно применять, включают твердофазный прямой
20 или косвенный радиоиммуноанализ (РИА), твердофазный прямой или косвенный иммуноферментный анализ (ИФА), конкурентный сэндвич-анализ (см., например, Stahl и др., *Methods in Enzymology* 9, 1983, сс. 242-253), твердофазный прямой ИФА на основе системы биотин-авидин (см., например, Kirkland и др., *J. Immunol.* 137, 1986, сс. 3614-3619), твердофазный прямой
25 анализ с меткой, твердофазный прямой сэндвич-анализ с меткой, Luminex (Jia и др. «A novel method of Multiplexed Competitive Antibody Binning for the characterization of monoclonal antibodies» *J. Immunological Methods* 288, 2004, сс. 91-98) и анализ на основе поверхностного плазмонного резонанса (Song и др., «Epitope Mapping of Ibalizumab, a Humanized Anti-CD4 Monoclonal Antibody with
30 Anti-HIV-1 Activity in Infected Patients» *J. Virol.* 84, 2010, 6935-6942). Как правило, когда конкурирующее антитело или его фрагмент присутствует в избытке, то оно/он должно/должен ингибировать связывание референс-антитела или его фрагмента с общим антигеном по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 65%,

70% или 75%. В некоторых случаях связывание ингибируется по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более.

Антитело может представлять собой молекулу иммуноглобулина, содержащую четыре полипептидные цепи, например, две тяжелые (H) цепи и две 5 легкие (L) цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения легкая цепь представляет собой легкую лямбда-цепь. В некоторых вариантах осуществления изобретения легкая цепь представляет собой легкую каппа-цепь. Тяжелая цепь включает переменный домен тяжелой цепи и константный домен тяжелой цепи. Константный домен тяжелой цепи может включать СН1-, шарнир, СН2-, 10 СН3- и в некоторых случаях СН4-участки. Легкая цепь может включать переменный домен легкой цепи и константный домен легкой цепи. Константный домен легкой цепи может включать СL.

Переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, как правило, может дополнительно подразделяться на участки изменчивости, 15 которые обозначают как определяющие комплементарность участки (CDR) (гиперпеременные участки), перемежающиеся с более консервативными участками, которые обозначают как каркасные участки (FR). Каждый из таких переменных доменов тяжелой цепи и легкой цепи может содержать три CDR и четыре каркасных участка, которые расположены от аминоконца к 20 карбоксильному концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4, один или несколько из которых можно конструировать согласно настоящему описанию. CDR в тяжелой цепи обозначают как «CDRH1», «CDRH2» и «CDRH3» соответственно, а CDR в легкой цепи обозначают как «CDRL1», «CDRL2» и «CDRL3».

25 Существует пять основных классов антител: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, а некоторые из них можно дополнительно подразделять на подклассы (изотипы), например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Константные домены тяжелой цепи, которые соответствуют различным классам иммуноглобулинов, обозначают как α , δ , ϵ , γ и μ соответственно.

30 Примеры антител

В настоящем описании представлены антитела, которые могут включать указанные различные тяжелые цепи и легкие цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело содержит две тяжелые цепи и легкие цепи.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем описании представлено антитело, включающее по меньшей мере одну тяжелую цепь и/или легкую цепь, указанную в описании, по меньшей мере один каркасный участок тяжелой цепи и/или легкой цепи, указанный в описании, по меньшей мере один CDR-домен тяжелой цепи и/или легкой цепи, указанный в описании, и/или любой константный домен тяжелой цепи и/или легкой цепи, указанный в описании.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, указанное в описании, представляет собой гомодимерное моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, указанное в описании, представляет собой гетеродимерное антитело. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело представляет собой, например, каноническое антитело или диабоди, триабоди, тетрабоди, минибоди, максибоди, tandab, DVD, BiTe, scFv, полученный с помощью технологии TandAb scFv, Fab, Fab2, Fab3, F(ab')₂ или т.п. или любую их комбинацию.

В настоящем описании предложено, среди прочего, антитело к интегрину альфа 11 бета 1 ($\alpha 11\beta 1$) или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-443. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательность CDR, включенную в любую из SEQ ID NO: 103-207, 209, 211, 213, 216, 218, 220, 223, 225, 228, 233, 234, 236, 240, 241, 245, 247, 253, 255, 257, 259, 261, 265, 267, 269, 271, 275, 277, 279, 281, 283, 287, 289, 291, 293, 296, 300, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 325, 327, 329, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 348, 351, 353, 355, 358, 360, 361, 364, 366, 368, 369, 374, 376, 377, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 387, 389, 392, 393, 396, 398, 400, 402, 405, 408, 411, 413-435 или 436-443. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR1, CDR2 и CDR3, включенные в любую из SEQ ID NO: 103-206 или 413-435. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы,

которая состоит из SEQ ID NO: 103-114, 207-311 или 436-442 и 312-435 или 443.
В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательность CDR, включенную в любую из SEQ ID NO: 103-114, 207, 209, 211, 213, 216, 218, 220, 223, 225, 228, 233, 234, 236, 240, 241, 245, 247, 253, 255, 257, 259, 261, 265, 267, 269, 271, 275, 277, 279, 281, 283, 287, 289, 291, 293, 296, 300, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 325, 327, 329, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 348, 351, 353, 355, 358, 360, 361, 364, 366, 368, 369, 374, 376, 377, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 387, 389, 392, 393, 396, 398, 400, 402, 405, 408, 411, 413-435 или 436-443. В

10 некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательность CDR, включенную в любую из SEQ ID NO: 103-114 или 413-434. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR1, CDR2 и CDR3, включенный в любую из SEQ ID NO:

15 103-114 или 413-434. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой гуманизированное антитело

20 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент уменьшает взаимодействие $\alpha 11\beta 1$ с коллагеном в человеческих клетках, экспрессирующих $\alpha 11\beta 1$. В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем описании предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его

25 антигенсвязывающий фрагмент, которое/который конкурирует с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, содержащим аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-443. В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем описании предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий

30 фрагмент, которое/который конкурирует с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, содержащим аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-443.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий тяжелую цепь, указанную в описании, и легкую цепь, указанную в описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий переменный домен тяжелой цепи, указанный в описании, и переменный домен легкой цепи, указанный в описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий специфическую комбинацию переменного домена тяжелой цепи и переменного домена легкой цепи. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит комбинацию переменного домена тяжелой цепи и переменного домена легкой цепи, выбранную из представленных в таблице 1.

Таблица 1. Комбинации переменных областей тяжелой цепи и переменных областей легкой цепи варианта 16E10

Переменная область легкой цепи	Переменная область тяжелой цепи	Описание
16E10_VL (SEQ ID NO: 428)	16E10_VH (SEQ ID NO: 421)	Переменная область родительской легкой цепи, переменная область родительской тяжелой цепи
16E10_VL_1 (SEQ ID NO: 429)	16E10_VH_1 (SEQ ID NO: 422)	Консервативно гуманизованная переменная область легкой цепи; консервативно гуманизованная переменная область тяжелой цепи
16E10_VL_2 (SEQ ID NO: 430)	16E10_VH_2 (SEQ ID NO: 423)	Гуманизованная переменная область легкой цепи; гуманизованная переменная область тяжелой цепи
16E10_VL_3 (SEQ ID NO: 431)	16E10_VH_1 (SEQ ID NO: 422)	Деиммунизованная консервативно гуманизованная переменная область легкой цепи; консервативно гуманизованная переменная область тяжелой цепи
16E10_VL_4 (SEQ ID NO: 432)	16E10_VH_2 (SEQ ID NO: 423)	Деиммунизованная гуманизованная переменная область легкой цепи; гуманизованная переменная область тяжелой цепи
16E10_VL_1 (SEQ ID NO: 429)	16E10_VH_3 (SEQ ID NO: 424)	Консервативно гуманизованная переменная область легкой цепи; деиммунизованная консервативно гуманизованная переменная область тяжелой цепи
16E10_VL_2 (SEQ ID NO: 430)	16E10_VH_4 (SEQ ID NO: 425)	Гуманизованная переменная область легкой цепи; деиммунизованная гуманизованная переменная область тяжелой цепи

16E10_VL_3 (SEQ ID NO: 431)	16E10_VH_3 (SEQ ID NO: 424)	Деиммунизированная консервативно гуманизированная переменная область легкой цепи; деиммунизированная консервативно гуманизированная переменная область тяжелой цепи
16E10_VL_4 (SEQ ID NO: 432)	16E10_VH_4 (SEQ ID NO: 425)	Деиммунизированная гуманизированная переменная область легкой цепи; деиммунизированная гуманизированная переменная область тяжелой цепи
16E10_VL_5 (SEQ ID NO: 433)	16E10_VH_3 (SEQ ID NO: 424)	Деиммунизированная консервативно гуманизированная переменная область легкой цепи с пониженным риском; деиммунизированная консервативно гуманизированная переменная область тяжелой цепи
16E10_VL_6 (SEQ ID NO: 434)	16E10_VH_4 (SEQ ID NO: 425)	Деиммунизированная гуманизированная переменная область легкой цепи с пониженным риском; деиммунизированная гуманизированная переменная область тяжелой цепи
16E10_VL_3 (SEQ ID NO: 431)	16E10_VH_5 (SEQ ID NO: 426)	Деиммунизированная консервативно гуманизированная переменная область легкой цепи; деиммунизированная консервативно гуманизированная переменная область тяжелой цепи с пониженным риском
16E10_VL_4 (SEQ ID NO: 432)	16E10_VH_6 (SEQ ID NO: 427)	Деиммунизированная гуманизированная переменная область легкой цепи; деиммунизированная гуманизированная переменная область тяжелой цепи с пониженным риском
16E10_VL_5 (SEQ ID NO: 433)	16E10_VH_5 (SEQ ID NO: 426)	Деиммунизированная консервативно гуманизированная переменная область легкой цепи с пониженным риском; деиммунизированная консервативно гуманизированная переменная область тяжелой цепи с пониженным риском
16E10_VL_6 (SEQ ID NO: 434)	16E10_VH_6 (SEQ ID NO: 427)	Деиммунизированная гуманизированная переменная область легкой цепи с пониженным риском; деиммунизированная гуманизированная переменная область тяжелой цепи с пониженным риском

В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий от 1 до 30 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 10 или более) добавлений, делеций или замен относительно антитела к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к $\alpha 11\beta 1$ содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-158, 413, 414 и 421-434, и, например, антитело или фрагмент селективно связывается с $\alpha 11\beta 1$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий

фрагмент, содержащее/содержащий от 1 до 30 добавлений, делеций или замен относительно антитела к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к $\alpha 11\beta 1$ содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-114, 413, 414 и 421-434, и, например, антитело или фрагмент селективно связывается с $\alpha 11\beta 1$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-158, 413, 414 и 421-434, и, например, антитело или фрагмент селективно связывается с $\alpha 11\beta 1$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-114, 413, 414 и 421-434, и, например, антитело или фрагмент селективно связывается с $\alpha 11\beta 1$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий от 1 до 90 (например, от 1 до 50, например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) добавлений, делеций или замен относительно антитела к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 159-206 и 415-420, и, например, антитело или фрагмент селективно связывается с $\alpha 11\beta 1$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной

из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 159-206 и 415-420, и, например, антитело или фрагмент селективно связывается с $\alpha 1\beta 1$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело или его фрагмент, которое/который селективно связывается с $\alpha 1\beta 1$, где антитело или фрагмент содержит одну или несколько последовательностей CDR, представленных в перечне примеров последовательностей в настоящем описании. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или его фрагмент содержит один или несколько CDR из представленных в SEQ ID NO: 103-114. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело или его фрагмент, которое/который селективно связывается с $\alpha 1\beta 1$, где антитело или фрагмент содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична одному или нескольким CDR из представленных в SEQ ID NO: 103-114. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или фрагмент содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична одной из SEQ ID NO: 103-114, где антитело содержит один или несколько CDR, представленных в одной из SEQ ID NO: 103-114. Например, антитело или фрагмент содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 103, где антитело содержит один или несколько CDR (например, 1, 2 или 3 CDR), представленных в SEQ ID NO: 103.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен антитело или его фрагмент, которое/который селективно связывается с $\alpha 1\beta 1$, где антитело или фрагмент содержит одну или несколько последовательностей CDR, представленных в перечне примеров последовательностей в настоящем описании. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или фрагмент содержит один или несколько CDR из представленных в SEQ ID NO: 103-207, 209, 211, 213, 216, 218, 220, 223, 225, 228, 233, 234, 236, 240, 241, 245, 247, 253, 255, 257, 259, 261, 265, 267, 269, 271, 275, 277, 279, 281, 283, 287, 289, 291, 293, 296, 300, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 325, 327, 329, 334,

336, 338, 340, 342, 344, 348, 351, 353, 355, 358, 360, 361, 364, 366, 368, 369, 374, 376, 377, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 387, 389, 392, 393, 396, 398, 400, 402, 405, 408, 411, 413-435 или 436-443. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложено/предложен

5 антитело или его фрагмент, которое/который селективно связывается с $\alpha 11\beta 1$, где антитело или фрагмент содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична одному или нескольким CDR из представленных в SEQ ID NO: 103-207, 209, 211, 213, 216, 218, 220, 223, 225, 228, 233, 234, 236, 240, 241, 245, 247, 253, 255, 257, 259,

10 261, 265, 267, 269, 271, 275, 277, 279, 281, 283, 287, 289, 291, 293, 296, 300, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 325, 327, 329, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 348, 351, 353, 355, 358, 360, 361, 364, 366, 368, 369, 374, 376, 377, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 387, 389, 392, 393, 396, 398, 400, 402, 405, 408, 411, 413-435 или 436-443. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело

15 или фрагмент содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична одной из SEQ ID NO: 103-207, 209, 211, 213, 216, 218, 220, 223, 225, 228, 233, 234, 236, 240, 241, 245, 247, 253, 255, 257, 259, 261, 265, 267, 269, 271, 275, 277, 279, 281, 283, 287, 289, 291, 293, 296, 300, 304, 306, 308, 310, 312, 314,

20 316, 318, 320, 322, 324, 325, 327, 329, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 348, 351, 353, 355, 358, 360, 361, 364, 366, 368, 369, 374, 376, 377, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 387, 389, 392, 393, 396, 398, 400, 402, 405, 408, 411, 413-435 или 436-443, где антитело содержит один или несколько CDR, представленных в одной из SEQ ID NO: 103-207, 209, 211, 213, 216, 218, 220, 223, 225, 228, 233, 234, 236, 240, 241,

25 245, 247, 253, 255, 257, 259, 261, 265, 267, 269, 271, 275, 277, 279, 281, 283, 287, 289, 291, 293, 296, 300, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 325, 327, 329, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 348, 351, 353, 355, 358, 360, 361, 364, 366, 368, 369, 374, 376, 377, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 387, 389, 392, 393, 396, 398, 400, 402, 405, 408, 411, 413-435 или 436-443. Например, антитело или фрагмент

30 содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 103, где антитело содержит один или несколько CDR (например, 1, 2 или 3 CDR), представленных в SEQ ID NO: 103.

В настоящем описании представлены, среди прочего, способы создания антитела к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающего фрагмента. Методы создания антител известны в данной области. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложены способы получения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, включающие культивирование клетки-хозяина, которая содержит нуклеиновую кислоту, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 1-102, в условиях, пригодных для экспрессии антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

Примеры нуклеотидных последовательностей

В настоящем описании представлены нуклеотидные последовательности, кодирующие одну/один или несколько тяжелых цепей, переменных доменов тяжелых цепей, каркасных участков тяжелых цепей, CDR тяжелых цепей, константных доменов тяжелых цепей, легких цепей, переменных доменов легких цепей, каркасных участков легких цепей, CDR легких цепей, константных доменов легких цепей или других иммуноглобулинподобных последовательностей, антител или связывающих молекул, указанных в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения указанные нуклеотидные последовательности могут находиться в векторе. В некоторых вариантах осуществления изобретения указанные нуклеотидные последовательности могут находиться в геноме клетки, например, клетке индивидуума, нуждающегося в лечении, или клетке, предназначенной для производства антитела, например, клетке млекопитающего, предназначенной для производства антитела.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложена нуклеиновая кислота, содержащая нуклеотидную последовательность, которая кодирует антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-206. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложена нуклеиновая кислота, содержащая нуклеотидную последовательность, которая кодирует антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий аминокислотную

последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-114. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложена нуклеиновая кислота, содержащая нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 1-102. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложен вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, которая содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 1-102. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложена клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту, которая содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 1-102. В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложен вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, которая содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 1-102.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящем описании, предложена нуклеиновая кислота, содержащая нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична нуклеотидной последовательности, выбранной из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 1-102.

Измерение взаимодействий антител и $\alpha 11\beta 1$

Способность антител, указанных в описании, связываться с $\alpha 11\beta 1$ можно измерять с помощью методов, известных в данной области, например, одного из следующих методов: BIACORE-анализ, твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), рентгеновская кристаллография, анализ последовательности и сканирующий мутагенез. Связывающее взаимодействие антитела и $\alpha 11\beta 1$ можно анализировать с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR). SPR или анализ биомолекулярных взаимодействий (BIA) позволяет обнаруживать биспецифические взаимодействия в режиме реального времени без мечения какой-либо из взаимодействующих субстанций. Изменения массы на связывающей поверхности (показатель имеющего место связывания) BIA-чипа приводят к изменениям показателя преломления света вблизи поверхности.

Изменения в преломлении генерируют поддающийся обнаружению сигнал, который измеряют в качестве показателя реакций в реальном времени между биологическими молекулами. Методы, основанные на применении SPR, описаны, например, в патенте США № 5641640; у Raether Surface Plasmons Springer Verlag, 1988; Sjolander и Urbaniczky Anal. Chem. 63, 1991, сс. 2338-2345; Szabo и др., Curr. Opin. Struct. Biol. 5, 1995, сс. 699-705 и в онлайн-ресурсах, предоставляемых фирмой BIAcore International AB (Уппсала, Швеция). Кроме того, можно применять анализ KinExA® (кинетический анализ исключения), доступный от фирмы Sapidyne Instruments (Бойсе, шт. Айдахо).

10 Информацию, полученную с помощью SPR, можно использовать для точного и количественного измерения константы равновесия реакции диссоциации (K_D) и кинетических параметров, включая K_{on} и K_{off} , характеризующих связывание антитела с $\alpha 11\beta 1$. Указанные данные можно применять для сравнения различных молекул. Информацию, полученную с
15 помощью SPR, можно использовать также для оценки взаимосвязей между структурой и активностью (SAR). Можно идентифицировать варианты аминокислот в данных положениях, которые коррелируют с конкретными параметрами связывания, например, с высокой аффинностью.

В конкретных вариантах осуществления изобретения антитело, указанное в
20 настоящем описании, характеризуется высокой аффинностью связывания $\alpha 11\beta 1$. В различных вариантах осуществления изобретения K_D антитела, указанного в настоящем описании, в отношении $\alpha 11\beta 1$ составляет менее чем примерно 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} , 10^{-14} или 10^{-15} М. В конкретных вариантах осуществления изобретения K_D антитела, указанного в настоящем
25 описании, в отношении $\alpha 11\beta 1$ составляет от 0,001 до 1 нМ, например, 0,001 нМ, 0,005 нМ, 0,01 нМ, 0,05 нМ, 0,1 нМ, 0,5 нМ или 1 нМ.

Способы лечения

В некоторых вариантах осуществления изобретения одно или несколько антител к $\alpha 11\beta 1$, указанных в настоящем описании, применяют в способе
30 лечения одного или нескольких нарушений, указанных в настоящем описании, например, одного или нескольких фиброзных нарушений и/или одного или несколько типов рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает введение индивидууму, который нуждается в этом, в

терапевтически эффективном количестве антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, указанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения фиброзное нарушение представляет собой или включает идиопатический легочный фиброз (IPF), хроническое заболевание почек, диабетическую кардиомиопатию, первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный цирроз (PBC), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD/NASH), болезнь Крона, язвенный колит или системный склероз. В некоторых вариантах осуществления изобретения фиброзное нарушение представляет собой или включает фиброз предсердий, эндомикардиальный фиброз, артрофиброз, фиброз средостения, миелофиброз, прогрессирующий массивный фиброз, забрюшинный фиброз или фиброз скелетных мышц.

В некоторых вариантах осуществления изобретения одно или несколько антител к $\alpha 11\beta 1$, указанных в настоящем описании, применяют в способе лечения рака, где рак представляет собой один или несколько из следующих типов рака: плоскоклеточные саркомы головы и шеи, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, немелкоклеточный рак легкого, карцинома коры надпочечников, острый миелоидный лейкоз, уротелиальная карцинома мочевого пузыря, инвазивная карцинома молочной железы, плоскоклеточная карцинома шейки матки, холангиокарцинома, колоректальная аденокарцинома, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, аденокарцинома пищевода, мультиформная глиобластома, гепатоцеллюлярная карцинома печени, аденокарцинома легкого, плоскоклеточная карцинома легкого, меланома кожи, мезотелиома, серозная цистаденокарцинома яичников, феохромоцитома и параганглиома, аденокарцинома предстательной железы, саркома, аденокарцинома желудка, опухоли половых клеток яичек, тимома, карцинома щитовидной железы, карцинома эндометрия тела матки, карциносаркома матки, увеальная меланома, ренальная светлоклеточная карцинома почки, хромофобный рак почки, и ренальная папиллярно-клеточная карцинома почки.

30 Комбинированная терапия

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к $\alpha 11\beta 1$, указанное в настоящем описании, вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, такими как

химиотерапевтический агент или онколитический терапевтический агент.

Понятие «комбинированная терапия» в контексте настоящего описания относится к таким ситуациям, в которых два или большее количество различных фармацевтических агентов вводят с использованием перекрывающихся режимов, в результате индивидуум одновременно подвергается воздействию обоих агентов. При применении в комбинированной терапии два или большее количество различных агентов можно вводить одновременно или по отдельности. Введение в комбинации может включать одновременное введение двух или большего количества агентов в одной и той же лекарственной форме, одновременное введение в различных лекарственных формах и отдельное введение. Это означает, что два или большее количество агентов можно включать вместе в одну и ту же лекарственную форму и вводить одновременно. Альтернативно этому, два или большее количество агентов можно вводить одновременно, при этом агенты находятся в различных препаративных формах. В качестве другой альтернативы, первый агент можно вводить непосредственно после одного или нескольких дополнительных агентов. В протоколе введения по отдельности два или большее количество агентов можно вводить с интервалом в несколько минут, или с интервалом в несколько часов, или с интервалом в несколько дней.

В контексте настоящего описания понятие «химиотерапевтический агент» или «онколитический терапевтический агент» (например, противораковое лекарственное средство, например, противораковая терапия, например, терапия на основе иммунных клеток) имеет общепринятое в данной области значение, относящееся к одному или нескольким проапоптозным, цитостатическим и/или цитотоксическим агентам и/или гормональным агентам, например, конкретно включая агенты, используемые и/или рекомендуемые для использования при лечении одного или нескольких заболеваний, нарушений или состояний, связанных с нежелательной пролиферацией клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения химиотерапевтический агент и/или онколитический агент может представлять собой или включать соединения платины (например, цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин), алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, ифосфамид, хлорамбуцил, горчиный газ, тиотепа, мелфалан, бусульфан, прокарбазин, стрептозоцин, темозоломид, дакарбазин и

бендамустин), противоопухолевые антибиотики (например, даунорубицин, доксорубицин, идарубицин, эпирубицин, митоксантрон, блеомицин, митомицин С, пликамицин и дактиномицин), таксаны (например, паклитаксел и доцетаксел), антиметаболиты (например, 5-фторурацил, цитарабин, преметрексед, тиогуанин, флосуридин, капецитабин и метотрексат), аналоги нуклеозидов (например, флударабин, клофарабин, кладрибин, пентостатин и неларабин), ингибиторы топоизомеразы (например, топотекан и иринотекан), гипометилирующие агенты (например, азацитидин и децитабин), ингибиторы протеосом (например, бортезомиб), эпиподофиллотоксины (например, этопозид и тенипозид), ингибиторы синтеза ДНК (например, гидроксимочевина), алкалоиды барвинка (например, викристин, виндезин, винорелбин и винбластин), ингибиторы тирозинкиназы (например, иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, сорафениб и сунитиниб), нитрозомочевины (например, кармустин, фотемустин и ломустин), гексаметилмеламин, митотан, ингибиторы ангиогенеза (например, талидомид и леналидомид), стероиды (например, преднизон, дексаметазон и преднизолон), гормональные агенты (например, тамоксифен, ралоксифен, лейпролид, бикалуатмид, гранисетрон и флутамид), ингибиторы ароматазы (например, летрозол и анастрозол), триоксид мышьяка, третиноин, неселективные ингибиторы циклооксигеназы (например, нестероидные противовоспалительные средства, салицилаты, аспирин, пироксикам, ибупрофен, индометацин, напросин, диклофенак, толметин, кетопрофен, набуметон и оксапрозин), селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) или любую их комбинацию.

В конкретных вариантах осуществления изобретения химиотерапевтические агенты и/или онколитические терапевтические агенты для противоракового лечения включают биологические агенты, такие как инфильтрующие опухоль лимфоциты, CAR-T-клетки, антитела, антигены, терапевтические вакцины (например, созданные из собственных опухолевых клеток пациента или других субстанций, таких как антигены, которые продуцируются некоторыми опухолями), иммуномодуляторы (например, цитокины, например, иммуномодулирующие лекарственные средства или модификаторы биологического ответа), ингибиторы контрольных точек или другие иммунологические агенты. В конкретных вариантах осуществления

изобретения иммунологические агенты включают иммуноглобулины, иммуностимуляторы (например, бактериальные вакцины, колониестимулирующие факторы, интерфероны, интерлейкины, терапевтические вакцины, комбинации вакцин, вирусные вакцины) и/или иммунодепрессанты (например, ингибиторы кальциневрина, ингибиторы интерлейкина, ингибиторы TNF-альфа). В конкретных вариантах осуществления изобретения гормональные агенты включают агенты для антиандрогенной терапии (например, кетоконазол, абиратерон, TAK-700, ТОК-001, бикалутамид, нилутамид, флутамид, энзалутамид, ARN-509).

10 Дополнительные химиотерапевтические агенты и/или онколитические терапевтические агенты включают терапевтические средства, мишенью которых являются иммунные контрольные точки (например, пембролизумаб, пеколимумаб, ниволумаб, ипилимумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, тремелиумаб или цемиплимаб), другие моноклональные антитела (например, ритуксимаб, цетуксимаб, панетумумаб, тозитумомаб, трастузумаб, алемтузумаб, гемтузумаб озогамин, бевацизумаб, катумаксомаб, деносумаб, обинутузумаб, офатумумаб, рамуцирумаб, пертузумаб, нимотузумаб, ламбролизумаб, пидилизумаб, силтуксимаб, BMS-936559, RG7446/MPDL3280A, MEDI4736), конъюгаты антител - лекарственное средство (например, брентуксимаб ведотин (ADCETRIS®, фирма Seattle Genetics); адо-трастузумаб эмтазин (KADCYLA®, фирма Roche); гемтузумаб озогамин (фирма Wyeth); CMC-544; SAR3419; CDX-011; PSMA-ADC; BT-062; и IMGN901 (см., например, Sassoon и др., Methods Mol. Biol. 1045, 2013, сс. 1-27; Bouchard и др., Bioorganic Med. Chem. Lett. 24, 2014, сс. 5357-5363), или любые их комбинации.

25 В некоторых вариантах осуществления изобретения совместное введение антитела к $\alpha 11\beta 1$ и дополнительного терапевтического агента приводит к более успешному лечению рака по сравнению с индивидуальным применением либо антитела к $\alpha 11\beta 1$, либо дополнительного терапевтического агента. Различие между совместным действием и индивидуальным действием каждого агента может представлять собой статистически значимое различие. В некоторых вариантах осуществления изобретения совместное действие может представлять собой синергетическое действие. В некоторых вариантах осуществления изобретения совместное действие антитела к $\alpha 11\beta 1$ и дополнительного

терапевтического агента позволяет вводить дополнительный терапевтический агент в пониженной дозе, с использованием меньшего количества доз и/или с меньшей частотой введения доз по сравнению со стандартным режимом дозирования, например, утвержденным режимом дозирования дополнительного терапевтического средства.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способы лечения, представленные в настоящем описании, осуществляют применительно к индивидуумам, для которых другие методы лечения этого заболевания оказались безуспешными или имели меньший успех в лечении с использованием других средств. Кроме того, способы лечения, представленные в настоящем описании, можно осуществлять в сочетании с одним или несколькими дополнительными методами лечения медицинского состояния. Например, способ может включать применение противоракового режима, например, немиелоаблативной химиотерапии, хирургического вмешательства, гормональной терапии и/или облучения, до, практически одновременно или после введения указанного в настоящем описании антитела к $\alpha 11\beta 1$ или содержащей его композиции.

Препаративные формы и введение

В различных вариантах осуществления изобретения антитело, указанное в настоящем описании, можно включать в фармацевтическую композицию. Указанную фармацевтическую композицию можно применять, например, для предупреждения и/или лечения заболеваний, например, фиброзных нарушений. Фармацевтические композиции можно приготавливать с помощью методов, известных специалистам в данной области (например, описанных в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-ое изд., под ред. Alfonso R. Gennaro, изд-во Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985).

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию можно приготавливать с включением фармацевтически приемлемого носителя или эксципиента. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают (но не ограничиваясь только ими) любые и все растворители, дисперсионные среды, материалы для нанесения покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, регулирующие изотоничность и замедляющие абсорбцию агенты и т.п., которые являются физиологически совместимыми. Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут

включать фармацевтически приемлемую соль, например, кислотно-аддитивную соль или соль присоединения основания.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композицию, которая включает антитело, представленное в настоящем описании, например, 5 стерильную препаративную форму для инъекции, можно приготавливать в соответствии с общепринятой фармацевтической практикой с использованием дистиллированной воды для инъекции в качестве наполнителя. Например, физиологический раствор или изотонический раствор, содержащий глюкозу и другие добавки, такие как D-сорбит, D-маннозу, D-маннит и хлорид натрия, 10 можно применять в качестве водного раствора для инъекции, необязательно в сочетании с приемлемым солюбилизатором, таким, например, как спирт, такой как этанол, и/или многоатомный спирт, такой как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, и/или неионогенным поверхностно-активным веществом, таким как polysorbate 80™ или HCO-50.

15 Как указано в настоящем описании, фармацевтическая композиция может находиться в любой форме, известной в данной области. Указанные формы включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, растворы для инъекций и инфузий), дисперсии или суспензии, таблетки, пилюли, порошки, липосомы и 20 суппозитории.

Выбор или использование любой конкретной формы может зависеть, в частности, от предполагаемого пути введения и терапевтического применения. Например, композиции, содержащие композицию, предназначенную для системного или местной введения, могут иметь форму инъекционных или 25 инфузионных растворов. Соответственно, композиции можно приготавливать для введения парентеральным путем (например, внутривенно, подкожно, внутривенно или внутримышечно). В контексте настоящего описания парентеральное введение относится к путям введения, отличным от энтерального и местного применения, как правило, с помощью инъекции, и они 30 включают (но не ограничиваясь только ими) внутривенные, интраназальные, внутриглазные, легочные, внутримышечные, внутриартериальные, подбололочные, внутрикапсульные, внутриглазные, внутрисердечные, внутрикожные, внутрилегочные, внутрибрюшинные, транстрахеальные,

подкожные, субкутикулярные, внутрисуставные, субкапсульные, субарахноидальные, внутриспинальные, эпидуральные, внутримозговые, внутричерепные, внутрисердечные и внутрикостные инъекции и инфузии.

5 Путь введения может быть парентеральным, например, введение путем инъекции, трансназальное введение, транспульмональное введение или чрескожное введение. Введение может быть системным или местным с помощью внутривенной инъекции, внутримышечной инъекции, внутрибрюшинной инъекции или подкожной инъекции.

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно приготавливать в виде раствора, микроэмульсии, дисперсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, пригодной для стабильного хранения при высокой концентрации. Стерильные растворы для инъекций можно приготавливать путем включения
15 композиции, указанной в настоящем описании, в требуемом количестве в соответствующий растворитель с одним ингредиентом или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрацией. Как правило, дисперсии получают путем введения композиции, указанной в настоящем описании, в стерильный носитель, который
20 содержит основную дисперсионную среду и требуемые другие ингредиенты из числа перечисленных выше. В случае стерильных порошков, предназначенных для приготовления стерильных растворов для инъекций, методы получения включают вакуумную сушку и сублимационную сушку, которые позволяют получать порошок композиции, указанной в настоящем описании, плюс любой
25 дополнительный требуемый ингредиент (см. ниже) из его предварительно стерилизованного фильтрацией раствора. Надлежащую текучесть раствора можно поддерживать, например, с помощью покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и с помощью поверхностно-активных веществ. Для достижения пролонгированной абсорбции
30 инъекцируемых композиций можно включать в композицию реагент, замедляющий абсорбцию, например, моностеараты и желатин.

Фармацевтическую композицию можно вводить парентерально в форме инъекцируемой композиции, содержащей стерильный раствор или суспензию в воде или другой фармацевтически приемлемой жидкости. Например,

фармацевтическую композицию можно приготавливать путем соответствующего объединения терапевтической молекулы с фармацевтически приемлемыми наполнителями или средами, такими как стерильная вода и физиологический раствор, растительное масло, эмульгатор, суспендирующий агент, поверхностно-активное вещество, стабилизатор, корригент, разбавитель, наполнитель, консервант, связующее вещество, с последующим смешиванием с получением стандартной дозы лекарственного средства, требуемой для общепринятой фармацевтической практики. Количество действующего вещества, включенного в фармацевтический препарат, должно быть таким, чтобы обеспечивать соответствующую дозу в указанном диапазоне. Примеры маслянистых жидкостей включают (но не ограничиваясь только ими) кунжутное масло и соевое масло и их можно объединять с бензилбензоатом или бензиловым спиртом в качестве солюбилизующего агента. Другими субстанциями, которые можно включать, являются буфер, такой как фосфатный буфер или натрий-ацетатный буфер, успокаивающее средство, такое как гидрохлорид прокаина, стабилизатор, такой как бензиловый спирт или фенол, и антиоксидант. Предназначенную для инъекцию форму можно упаковывать в приемлемую ампулу.

В различных вариантах осуществления изобретения подкожное введение можно осуществлять с помощью устройства, такого как шприц, предварительно заполненный шприц, автоинжектор (например, одноразовый или многоразовый), инжектор-ручка, инжектор-пластырь, переносной инжектор, шприцевой инфузионный насос для амбулаторных инъекций с наборами для подкожной инфузии или другое устройство, пригодное для подкожного введения лекарственного средства в виде антитела.

В системе для инъекции, представленной в настоящем описании, можно применять устройство в виде ручки, описанное в патенте США № 5308341. Устройства в виде ручки (шприц-ручка), которые наиболее часто используют для самостоятельного введения инсулина пациенты с диабетом, хорошо известны в данной области. Такие устройства могут содержать по меньшей мере одну инъекционную иглу (например, иглу 31 калибра длиной примерно 5-8 мм), они обычно предварительно заполнены одной или несколькими терапевтическими стандартными дозами терапевтического раствора и их можно применять для быстрого введения индивидууму раствора с минимально

возможной болью. Одна ручка для доставки лекарственных средств включает держатель для флакона, в котором можно закреплять флакон с терапевтическим или другим лекарственным средством. Ручка может представлять собой полностью механическое устройство или может быть объединена с электронной схемой для точной установки и/или указания дозы лекарственного средства, вводимой пользователю (см., например, патент США № 6192891). В некоторых вариантах осуществления изобретения игла в устройстве в виде ручки является одноразовой, и в комплект входят одна или несколько одноразовых сменных игл. Устройства в виде ручки, пригодные для введения любой из представленных в настоящем описании композиций, описаны также, например, в патентах США №№ 6277099; 6200296 и 6146361, описание каждого из которых в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылки. Устройство в виде ручки на основе микроигл описано, например, в патенте США № 7556615, описание которого в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылки (см. также описание устройства в виде прецизионного инжектора-ручки (PPI), MOLLY™, которое производится фирмой Scandinavian Health Ltd.).

В некоторых вариантах осуществления изобретения композицию, представленную в настоящем описании, можно вводить индивидууму с терапевтической целью путем местной обработки. В контексте настоящего описания понятие «местная обработка» или «местная доставка» может относиться к доставке, не относящейся к реальной транспортировке композиции или агента к требуемой ткани- или области-мишени через сосудистую систему. Например, композицию можно доставлять путем инъекции или имплантации композиции или агента или путем инъекции или имплантации устройства, содержащего композицию или агент. В конкретных вариантах осуществления изобретения после местного введения в непосредственной близости от ткани- или области-мишени композиция или агент или один из их компонентов может диффундировать к требуемой ткани- или области-мишени, которая не представляет собой область введения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композицию можно приготавливать для хранения при температуре ниже 0°C (например, -20°C или -80°C). В некоторых вариантах осуществления изобретения композицию можно приготавливать для хранения в течение вплоть до 2 лет (например, один месяц,

два месяца, три месяца, четыре месяца, пять месяцев, шесть месяцев, семь месяцев, восемь месяцев, девять месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 год, 1,5 года или 2 года) при 2-8°C (например, 4°C). Так, в некоторых вариантах осуществления изобретения композиции, представленные в настоящем описании, хранят в течение по меньшей мере 1 года при 2-8°C (например, 4°C).

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию можно приготавливать в виде раствора. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию можно приготавливать, например, в виде забуференного раствора с концентрацией, пригодной для хранения при 2-8°C (например, 4°C).

Композиции, включающие одно или несколько антител, представленных в настоящем описании, можно приготавливать в виде иммунолипосомной композиции. Такие препаративные формы можно приготавливать методами, известными в данной области. Липосомы с удлинённым временем циркуляции описаны, например, в патенте США № 5013556.

В конкретных вариантах осуществления изобретения композиции можно приготавливать с носителем, который может защищать соединение от быстрого высвобождения, например, в виде препаративной формы с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микрокапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфир и полимолочная кислота. В данной области известно много методов приготовления таких препаративных форм (см., например, J. R. Robinson «Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems», изд-во Marcel Dekker, Inc., New York, 1978).

В некоторых вариантах осуществления изобретения для осуществления введения антитела, представленного в настоящем описании, используют введение индивидууму нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело. Нуклеиновые кислоты, которые кодируют терапевтическое антитело, представленное в настоящем описании, можно включать в генную конструкцию, предназначенную для применения в качестве компонента протокола генной терапии для доставки нуклеиновых кислот, которые можно применять для экспрессии и выработки антитела внутри клеток. Конструкции для экспрессии

таких компонентов можно вводить с использованием любого терапевтически эффективного носителя, например, любой препаративной формы или композиции, которая может осуществлять эффективную доставку компонента гена в клетки *in vivo*. Подходы включают инсерцию гена индивидуума в вирусные векторы, включая рекомбинантные ретровирусы, аденовирус, аденоассоциированный вирус, лентивирус и вирус простого герпеса-1 (HSV-1), или рекомбинантные бактериальные или эукариотические плазмиды. Вирусными векторами можно трансфектировать клетки непосредственно; плазмидную ДНК можно доставлять с помощью, например, катионных липосом (липофектин) или дериватизированных конъюгатов полилизина, грамицидина S, искусственных вирусных оболочек или других подобных внутриклеточных носителей, а также с помощью прямой инъекции генной конструкции или осаждения СаРО4 (см., например, WO 04/060407). Примеры приемлемых ретровирусов включают рLJ, рZIP, рWE и рEM, известные специалистам в данной области (см., например, Eglitis и др., Science 230, 1985, сс. 1395-1398; Danos и Mulligan Proc Natl Acad Sci USA 85, 1988, сс. 6460-6464; Wilson и др., Proc Natl Acad Sci USA 85, 1988, сс. 3014-3018; Armentano и др., Proc Natl Acad Sci USA 87, 1990, сс. 6141-6145; Huber и др., Proc Natl Acad Sci USA 88, 1991, сс. 8039-8043; Ferry и др., Proc Natl Acad Sci USA 88, 1991, сс. 8377-8381; Chowdhury и др., Science 254, 1991, сс. 1802-1805; van Beusechem и др., Proc Natl Acad Sci USA 89, 1992, сс. 7640-7644; Кау и др., Human Gene Therapy 3, 1992, сс. 641-647; Dai и др., Proc Natl Acad Sci USA 89, 1992, сс. 10892-10895; Hwu и др., J Immunol 150, 1993, сс. 4104-4115; патенты США №№ 4868116 и 4980286; и публикации PCT №№ WO 89/07136, WO 89/02468, WO89/05345 и WO 92/07573). В другой системе вирусной доставки генов используют аденовирусные векторы (см., например, Berkner и др., BioTechniques 6, 1988, с. 616; Rosenfeld и др., Science 252, 1991, сс. 431-434 и Rosenfeld и др., Cell 68, 1992, сс. 143-155). Приемлемые аденовирусные векторы, которые имеют происхождение из аденовирусного штамма Ad типа 5 dl324 или других штаммов аденовирусов (например, Ad2, Ad3, Ad7 и т.д.), хорошо известны специалистам в данной области. Еще в одной вирусной векторной системе, которую можно применять для доставки требуемого гена, используют аденоассоциированный вирус (AAV) (см., например, Flotte и др., Am

J Respir Cell Mol Biol 7, 1992, сс. 349-356; Samulski и др., J Virol 63, 1989, сс. 3822-3828 и McLaughlin и др., J Virol 62, 1989, сс. 1963-1973).

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции, представленные в настоящем описании, находятся в виде стандартной лекарственной формы, причем стандартную лекарственную форму можно 5 применять для самостоятельного введения. Указанная стандартная лекарственная форма может находиться в контейнере, как правило, например, флаконе, картридже, предварительно заполненном шприце или одноразовой ручке. Можно использовать также дозатор, такой как дозирующее устройство, 10 описанное в патенте США № 6302855, например, с инъекционной системой, указанной в настоящем описании.

Доза композиции, указанной в настоящем описании, приемлемая в качестве дозы, которую можно применять для лечения или предупреждения нарушения у индивидуума, может зависеть от различных факторов, включая, например, 15 возраст, пол и вес тела индивидуума, подлежащего лечению, и конкретное применяемое ингибирующее соединение. Например, для лечения индивидуума с фиброзным нарушением может потребоваться доза одной композиции, включающей антитело, указанное в настоящем описании, отличная от дозы другой препаративной формы этого антитела. Другие факторы, влияющие на 20 дозу, вводимую индивидууму, включают, например, тип или серьезность нарушения. Другие факторы могут включать, например, другие медицинские нарушения, одновременно или ранее встречающиеся у индивидуума, общее состояние здоровья индивидуума, генетическую предрасположенность индивидуума, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию 25 лекарственных средств и любые другие дополнительные терапевтические средства, которые вводят индивидууму. Также должно быть очевидно, что конкретную дозировку и режим лечения для любого конкретного индивидуума можно корректировать на основе рекомендации лечащего врача.

Композицию, указанную в настоящем описании, можно вводить в 30 фиксированной дозе или в дозе в миллиграммах на килограмм (мг/кг). В некоторых вариантах осуществления изобретения дозу можно выбирать также для уменьшения или предотвращения образования антител или других иммунных реакций хозяина против одной или нескольких антигенсвязывающих

молекул в композиции. Примеры доз антитела, например, композиции, указанной в настоящем описании, включают, например, от 0,0001 до 100 мг/кг, от 0,01 до 5 мг/кг, 1-1000 мг/кг, 1-100 мг/кг, 0,5-50 мг/кг, 0,1-100 мг/кг, 0,5-25 мг/кг, 1-20 мг/кг и 1-10 мг/кг веса тела индивидуума. Например, доза может

5 составлять 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг, 2,0 мг/кг, 3,0 мг/кг, 4,0 мг/кг, 5,0 мг/кг, 10 мг/кг или 20 мг/кг веса тела или находиться в диапазоне 1-20 мг/кг веса тела. Примерный режим лечения предусматривает введение один раз в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели, один раз

10 каждые четыре недели, один раз в месяц, один раз каждые 3 месяца или один раз каждые 3-6 месяцев, или с коротким интервалом введения в начале (например, от одного раза в неделю до одного раза каждые три недели), а затем позднее с более длительным интервалом (например, от одного раза в месяц или одного

раза каждые 3-6 месяцев).

Фармацевтический раствор может включать в терапевтически эффективном

15 количестве композицию, указанную в настоящем описании. Такие эффективные количества может легко определять обычный специалист в данной области на основе, в частности, действия вводимой композиции или комбинированного действия композиции и одного или нескольких дополнительных действующих

20 веществ, если применяют более одного агента. Терапевтически эффективное количество композиции, указанной в настоящем описании, может также варьироваться в зависимости от таких факторов, как состояние заболевания, возраст, пол и вес индивидуума, а также способность композиции (и одного или

нескольких дополнительных действующих веществ) вызывать желаемый ответ у индивидуума, например, улучшение по меньшей мере одного параметра

25 состояния, например, улучшение по меньшей мере одного симптома фиброзного нарушения. Например, терапевтически эффективное количество композиции, указанной в настоящем описании, может ингибировать (уменьшать серьезность или устранять возникновение) и/или предупреждать конкретное нарушение

и/или любой из симптомов конкретного нарушения, известного в данной области или указанного в настоящем описании. Терапевтически эффективным

30 количеством также является такое количество, при применении которого любые токсические или вредные действия композиции перевешиваются терапевтически полезными действиями.

Пригодные для человека дозы любой из указанных в настоящем описании композиций можно дополнительно оценивать, например, в исследованиях с эскалацией дозы фазы I (см., например, van Gorp и др., Am J Transplantation 8(8), 2008, сс. 1711-1718; Hanouska и др., Clin Cancer Res 13(2, часть 1), 2007, сс. 523-531 и Hetherington и др., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 50(10), 2006, сс. 3499-3500).

Токсичность и терапевтическую эффективность композиций можно определить с помощью известных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных (например, на животных моделях любого из фиброзных нарушений, указанных в настоящем описании). Указанные процедуры можно применять, например, для определения LD₅₀ (дозы, смертельной для 50% популяции) и ED₅₀ (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим действиями представляет собой терапевтический индекс и его можно выразить как отношение LD₅₀/ED₅₀. Предпочтительной является указанная в настоящем описании композиция, имеющая высокий терапевтический индекс. Хотя можно использовать композиции, которые обладают токсичными побочными действиями, при этом следует проявлять осторожность при разработке системы доставки, которая нацеливает такие соединения на участок пораженной ткани и сводит к минимуму потенциальное повреждение здоровых клеток и, таким образом, снижать побочные действия.

Специалистам в данной области должно быть очевидно, что данные, полученные с помощью анализов клеточных культур и опытов на животных можно применять для определения диапазона доз, которые можно применять на людях. Соответствующие дозы композиций, указанных в настоящем описании, как правило, находятся в пределах диапазона циркулирующих концентраций композиций, который включает ED₅₀, с низкой токсичностью или без нее. Дозировка может варьироваться в пределах этого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения. Для композиции, указанной в настоящем описании, терапевтически эффективную дозу можно первоначально оценивать на основе анализов клеточных культур. Дозу можно определять на животных моделях, как необходимую для достижения диапазона концентраций в циркулирующей плазме, который включает IC₅₀ (т.е.

концентрацию антитела, при которой достигается полумаксимальное ингибирование симптомов), по данным, полученным на культуре клеток. Указанную информацию можно использовать для более точного определения пригодных для людей доз. Уровни в плазме можно измерять, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. В некоторых вариантах осуществления изобретения, например, если требуется местное нанесение (например, для обработки глаза или сустава), то культуру клеток или моделирование на животных можно использовать для определения дозы, необходимой для достижения терапевтически эффективной концентрации в пределах локального участка.

Все публикации, заявки на патент и другие ссылки, упомянутые в настоящем описании, в полном объеме включены в него в качестве ссылки. Кроме того, материалы, методы и примеры носят исключительно иллюстративный характер и не предназначены для ограничения объема изобретения. Если не указано иное, то все технические и научные понятия, применяемые в контексте настоящего описания, имеют значение, общеизвестное специалисту в области, к которой относится данное изобретение. Хотя методы и материалы, аналогичные или эквивалентные указанным в настоящем описании, можно применять для воплощения на практике или при тестировании настоящего изобретения, в настоящем описании представлены приемлемые методы и материалы. Изобретение дополнительно проиллюстрировано с помощью приведенных ниже примеров. Примеры даны только с целью иллюстрации. Их не следует истолковывать как ограничивающие каким-либо образом объем или содержание изобретения.

Примеры

Методы

Создание новых антител против $\alpha 11\beta 1$

Иммунизация крыс

Крыс линии Wistar иммунизировали рекомбинантным человеческим белком $\alpha 11\beta 1$. Твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) применяли для оценки иммунного ответа на человеческие и мышьиные белки-мишени. Затем осуществляли слияние клеток (путем электрофузии) с использованием животных, у которых вырабатывался хороший иммунный ответ. Все слитые

клетки высевали в 96-луночный планшет и супернатанты подвергали скринингу с помощью ELISA в отношении растворимого человеческого и мышинового $\alpha 11\beta 1$. Позитивные клоны подвергали контр-скринингу в отношении человеческих $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$ и $\alpha 10\beta 1$. Клоны, которые специфически связывались с человеческим и мышинным $\alpha 11\beta 1$ и не связывались с $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$ и $\alpha 10\beta 1$, отбирали, субклонировали, размножали и криоконсервировали. Затем получали очищенные антитела из отобранных клонов и получали последовательности переменных доменов тяжелых и легких цепей из каждого очищенного антитела.

Иммунизация кроликов

10 Кроликов иммунизировали с использованием клеточной платформы моноклональных антител. Двух кроликов иммунизировали рекомбинантным человеческим белком $\alpha 11\beta 1$. Спленциты из иммунизированных кроликов сортировали и отбирали с использованием человеческого $\beta 1$ для снижения количества $\beta 1$ -специфических клонов В-клеток. Затем отсортированные спленциты культивировали в течение примерно 1 недели и супернатанты культур подвергали скринингу в отношении связывания с человеческим $\alpha 11\beta 1$. Продукты, для которых были получены лучшие результаты, секвенировали и затем кроличьи антитела получали с использованием рекомбинации в системе НЕК-клеток.

Иммунизация мышей

20 По 10 мышей из 5 различных линий иммунизировали с использованием соответствующей смеси человеческого $\alpha 11\beta 1$, мышинового $\alpha 11\beta 1$ и белка, нарушающего толерантность. С помощью ELISA оценивали титры в плазме смеси человеческого и мышинового $\alpha 11\beta 1$. Изымали подколенные, паховые и подвздошные лимфатические узлы. ELISA-позитивные гибридомы, продуцирующие антитела к человеческому/мышинному $\alpha 11\beta 1$, размножали и подвергали второму циклу скрининга в отношении человеческого и мышинового $\alpha 11\beta 1$, контрольного HIS-белка и осуществляли контр-скрининг в отношении человеческих $\alpha 11\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$ и $\alpha 10\beta 1$. Концентрация IgG в супернатанте оказалось достаточной для функционального скрининга. Отобранные гибридомы, удовлетворяющие всем критериям, клонировали и клональные гибридомы подтверждали с помощью методом ELISA в отношении человеческого и мышинового $\alpha 11\beta 1$ и впоследствии масштабировали и очищали IgG. Затем

секвенировали переменные области тяжелых и легких цепей отобранных гибридом.

Фаговая дисплейная библиотека

Для создания полностью человеческих антител к $\alpha 11\beta 1$ применяли фаговую дисплейную библиотеку. Полностью человеческие антитела к $\alpha 11\beta 1$ обнаруживали с использованием одноцепочечного переменного фрагмента (scFv) антигенсвязывающих фрагментов, экспонированных на фагах (фаговая дисплейная библиотека). Осуществляли три раунда селекции на очищенном человеческом и мышинном $\alpha 11\beta 1$ в качестве антигена, а также деселекцию в отношении $\alpha 10\beta 1$ для повышения содержания специфических в отношении $\alpha 11$ -субъединицы антител. Затем оптимальные популяции субклонировали в бактериальном растворимом экспрессионном векторе, индуцировали экспрессию рекомбинантного антитела и супернатант подвергали скринингу в отношении связывания с помощью анализов ELISA. Антитела с соответствующим профилем связывания секвенировали и затем превращали scFv-формат в IgG.

ELISA

Вносили в концентрации 0,25 мкг/мл антиген-мишень (рекомбинантный человеческий или мышинный $\alpha 11\beta 1$) в 96-луночный планшет и выдерживали в течение ночи при 4°C. Планшеты промывали (ЗФР м 0,1% Твин-20), блокировали (ЗФР с 2% БСА и 0,05% Твин-20) в течение 1 ч при комнатной температуре и инкубировали с антителом в различных концентрациях в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем планшеты промывали и инкубировали с биотинилированным антителом к кроличьему/мышинному/человеческому IgG, разведенному в соотношении 1:1000 буфером, и инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре. После промывки планшетов добавляли стрептавидин- HRP , разведенный в соотношении 1:200 буфером, и инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли раствор субстрата для ELISA Ultra TMB и планшеты инкубировали в течение 5 мин на шейкере для планшетов. Реакцию прекращали, добавляя стоп-раствор в каждую лунку, и планшеты считывали при 450 нм.

FACS

Антитело, связывающееся с СНО-К1

Инкубировали 200000 клеток (СНО-К1-клетки дикого типа или СНО-К1-клетки, экспрессирующие человеческий $\alpha 11$) с каждым антителом в требуемых концентрациях в FACS-буфере в течение 30 мин при 4°C. Затем клетки промывали FACS-буфером и инкубировали с вторичным антителом в разведении 1:100 в течение 30 мин при 4°C. Затем клетки промывали и фиксировали в 1% PFA в ЗФР в течение 20 мин при комнатной температуре; вновь промывали и считывали с использованием цитометра в FACS-буфере.

10 Антитело, связывающееся с HPF/MF

Человеческие легочные фибробласты (фирма ScienCell) культивировали в полной среде для выращивания фибробластов (фирма ScienCell) в колбах T-150 вплоть до достижения 80%-ной конфлюэнтности. Клетки промывали и собирали с использованием аккутазы. Клетки высевали в колбы T-150 из расчета 7500 клеток/см² в полную FGF-среду и культивировали в течение 72 ч. Затем клетки промывали и выращивали в среде с пониженным содержанием сыворотки в течение 24 ч. После выращивания в минимальной среде клетки обрабатывали TGF β -1 (фирма R&D Systems) в течение 72 ч. Клетки собирали с использованием аккутазы и высевали в 96-луночные планшеты с коническим дном. Клетки блокировали с помощью термически инактивированной фетальной бычьей сыворотки (фирма Gibco) в течение 30 мин при 4°C. Затем клетки инкубировали с антителами к $\alpha 11$ в дозах, указанных на каждом из чертежей, в течение 30 мин при 4°C. Антитело к человеческому $\alpha 11$ (фирма Creative BioLabs) включали в качестве положительного контроля, наряду с применяемыми в качестве отрицательных контролей IgG соответствующих изотипов. Клетки промывали дважды и инкубировали с конъюгированными с PE (фикоэритрин) вторичными антителами, специфическими для IgG-класса антител к $\alpha 11$, подлежащих тестированию, в течение 30 мин при 4°C. Клетки промывали дважды и фиксировали в 1% PFA в течение 30 мин. Связывание клеток с каждым антителом определяли с помощью цитометра FACSVerserTM (фирма Benton Dickson). Данные анализировали путем установки дискриминационного окна на отдельные клетки и определения средней геометрической интенсивности флуоресценции (gMFI) в PE-канале для каждого образца.

Поверхностный плазмонный резонанс (SPR)

Аффинность антител к человеческому $\alpha 11\beta 1$ измеряли путем анализа поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Аффинность измеряли при pH 7,6 и 25°C с помощью устройства Biacore T200. Антитело к HIS иммобилизовали на поверхности SPR-сенсора с использованием ковалентного присоединения с помощью EDC/NHS. Меченный с помощью HIS человеческий $\alpha 11\beta 1$ захватывали на сенсорной поверхности и применяли одноцикловый кинетический анализ. Тестируемое антитело в возрастающих концентрациях инъецировали в виде серий на связанный с сенсором $\alpha 11\beta 1$. Мониторинг диссоциации осуществляли в течение 1000 с. Данные, полученные для сенсорной поверхности только с антителом к HIS и с серией «пустых» инъекций, использовали для вычитания в качестве данных двойного контроля. Для оценки кинетических констант ассоциации и диссоциации данные аппроксимировали с помощью модели Ленгмюра 1:1. Аффинность (константа равновесия реакции диссоциации) взаимодействия рассчитывали путем деления кинетической константы диссоциации на кинетическую константу ассоциации. Между циклами инъекций $\alpha 11\beta 1$ и связанное антитело удаляли с помощью инъекции 10мМ глицина при pH 1,5.

Ингибирование клеточной адгезии

Инкубировали $0,6 \times 10^6$ клеток/мл с каждым антителом в диапазоне концентраций в течение 20 мин при 37°C. Планшет типа E-Plate VIEW 96 PET, сенсibilизированный коллагеном типа I в концентрации 100 нг/мл или ЗФР в течение ночи при комнатной температуре, блокировали в 3% БСА в течение 1 ч при комнатной температуре. После промывки планшета ЗФР в лунки добавляли смесь клеток и антитела и планшет помещали в устройство xCelligence. Адгезию клеток регистрировали в течение 6 ч. Осуществляли сравнение с контролем в момент достижения максимальной клеточной адгезии.

Преобразование фибробластов в миофибробласты (FMT)

Человеческие легочные фибробласты (фирма ScienCell) культивировали в полной среде для выращивания фибробластов (фирма ScienCell) вплоть до достижения 80%-ной конfluence. Клетки промывали и собирали с помощью аккутазы. Клетки высевали в обработанные тканевой культурой 96-луночные планшеты из расчета 20000 клеток/лунку в полной среде для

выращивания фибробластов. Через 24 ч клетки промывали и выращивали в среде с пониженным содержанием сыворотки в течение еще 24 ч. После выращивания в минимальной среде клетки обрабатывали TGF β -1 (фирма R&D Systems) с добавлением антител к α 11 или без них. В качестве положительного контроля использовали поликлональное кроличье антитело к человеческому α 11. Включали также соответствующие контроли изотипа IgG. Через 48 ч клетки собирали, фиксировали, пермеабелизировали и окрашивали с помощью меченного AlexaFluor488 антитела к α SMA (α -актин гладких мышц) (фирма Invitrogen). Клетки анализировали с помощью цитометра FACSVerse™ (фирма 5 Benton Dickson) для определения уровней экспрессии α SMA. Данные анализировали путем установки дискриминационного окна на отдельные клетки и определения средней геометрической интенсивности флуоресценции (gMFI) в FITC-канале для каждого образца. gMFI для каждого образца стандартизовали относительно необработанного контроля и выражали в виде % ингибирования. 10

15 Анализ сжатия коллагенового геля

24-луночные планшеты блокировали с помощью 2% БСА в ЗФР в течение ночи при 37°C. На следующий день планшеты промывали 3 раза ЗФР перед применением в анализе. Линии СНО-клеток, экспрессирующих человеческий α 11, собирали и ресуспендировали из расчета $1,25 \times 10^6$ в среде для экспрессии 20 EcrіСНО (Gibco™, каталожный № A2910002). Получали раствор коллагенового геля путем разведения маточного раствора с концентрацией 3 мг/мл коллагена типа I (Gibco™ Collagen I Rat Protein, Tail (коллаген типа I, белок из хвоста крыс), каталожный № A1048301) до 1 мг/мл в среде, содержащей СНО-клетки. В 25 раствор добавляли гидроксид натрия для нейтрализации рН и по 400 мкл коллагенового раствора добавляли в каждую лунку 24-луночных планшетов. Для лунок, в которые добавляли антитела, включенные в раствор коллагенового геля, СНО-клетки получали в количестве $2,5 \times 10^6$, а антитела получали в 2-кратной конечной концентрации в среде EcrіСНО. Затем клетки и антитела объединяли в соотношении 1:1 перед добавлением маточного раствора коллагена типа 1. 30 Гелям давали пройти полимеризацию в течение 60 мин при 37°C. Антитела добавляли в среде EcrіСНО, которую затем наслаивали поверх полимеризованного геля (400 мкл/лунку). Гели инкубировали в течение 6 дней при 37°C перед количественной оценкой сжатия геля. Изображения каждой

лунки анализировали с использованием программы Image J и сжатие геля определяли в виде процента от начальной площади геля.

Модель ксенотрансплантата опухоли

66 самкам мышей линии C.B-17 SCID инокулировали подкожно в боковую область A549-клетки (5×10^6 клеток/мышь). После достижения опухолью объема $\sim 100 \text{ мм}^3$ животных произвольно разделяли на 7 групп по 8 мышей в каждой. Затем мышей обрабатывали внутрибрюшинно каждые 3 дня, используя в целом 7 доз, контролями изотипов или новыми МАт 79E3E3, 16E10 и 9G04 (2 и 20 мг/кг) или доцетакселом в дозе 10 мг/кг каждые 4 дня, используя в целом 6 доз. Объемы опухолей и массу тела регистрировали дважды в неделю с промежутком времени между двумя измерениями, составляющим 2-3 дня, вплоть до обнаружения любого из следующих состояний: потеря 20% или более массы тела; опухоли, которые препятствуют нормальной физиологической функции, такой как прием пищи, питье и подвижность; изъязвленные опухоли; размер опухолей превышает 2000 мм^3 и обнаружение таких клинических состояний как прострация, паралич, судороги и кровоизлияния.

Прецизионно нарезанные ломтики печени (PCL)

Прецизионно нарезанные ломтики печени (PCL) приготавливали из резецированной ткани печени и выдерживали в течение 24 ч, давая возможность пройти периоду стресса после разрезания до начала экспериментов. PCL культивировали без экзогенного коллагена (группа 1), с 100 мкг/мл контрольных антител (группы 2 и 3 – либо мышиный IgG2a, либо кроличий IgG) или с комбинацией TGF- β 1 (3 нг/мл) и PDGF- $\beta\beta$ (50 нг/мл) (группы 2-10). PCL культивировали в присутствии 10мкМ Alk5i или без него (группа 4) в качестве положительного контроля или новых ингибиторов (16E10, 79E3E3 и 9G05) в двух возрастающих дозах (10 и 100 мкг/мл) в группах 5-10. Каждая из 10 групп включала n=6 человеческих PCL, полученных из печени одного человека. Среду для культивирования PCL, включающую все стимулы и соединения, обновляли и осуществляли сбор с 24-часовыми интервалами. Супернатант клеточных культур (n=2/3 парные лунки) собирали каждые 24 ч и подвергали мгновенной заморозке для количественного определения растворимых продуктов. Все PCL собирали через 96 ч.

Уровни маркеров повреждения печени в тканевой культуре (лактатдегидрогеназа (LDH) и аспартаттрансаминаза (AST)) и функцию/жизнеспособность гепатоцитов (альбумин) количественно оценивали во всех PCL во все моменты времени. Секрецию альбумина количественно оценивали с помощью ELISA в качестве маркера целостности и функции PCL. Уровни коллагена 1a1, IL-6, гиалуроновой кислоты и Timp-1 в супернатантах культуры количественно оценивали с помощью наборов R&D Duoset ELISA.

Во всех образцах осуществляли экстракцию общей РНК из PCL. Для экстракции РНК применяли наборы RNeasy Mini (фирма Qiagen). РНК подвергали обратной транскрипции в кДНК и применяли в qПЦР для измерения количеств копий транскриптов Col1a1, α SMA, TIMP-1, TGF- β 1, IL-6 и β -актина/GAPDH.

Пример 1. Создание новых моноклональных антител против α 11 β 1 и определение аффинности связывания

Для создания антител использовали иммунизацию крыс и кроликов рекомбинантным человеческим α 11 β 1 и иммунизацию мышей и человеческим, и мышинным α 11 β 1. Создавали 51 новое моноклональное антитело к человеческому α 11 β 1 (24 кроличьих, 7 крысиных и 20 мышинных). Для мышинных и крысиных антител определяли последовательности вариабельных областей тяжелых и легких цепей, а для кроличьих антител определяли полные последовательности тяжелых и легких цепей.

Полученные с помощью ELISA результаты, иллюстрирующие в качестве примера связывание отобранных мышинных моноклональных антител с рекомбинантным человеческим α 11 β 1, представлены на фиг. 2А. Три из указанных МАт связывались также с мышинным α 11 β 1, что продемонстрировано на фиг. 2Б.

Собирали также данные для определения того, связываются ли представляющие интерес антитела с доменом I α 11 β 1. Применяли созданный в лаборатории заявителей домен I α 11 β 1. Крысиные клоны 79E3E3, 8H8E9 и 6E5C11 обладали высокой, средней и низкой связывающей способностью соответственно по данным, полученным с помощью ELISA. Мышиные антитела 10-F23, 10-L15, 7-O8, 6-A12, 9-G05 и 9-E16 и кроличьи антитела 7-H12 и 2-D3 тестировали также в отношении способности связываться с созданным в

лаборатории заявителей доменом I $\alpha 11\beta 1$. На фиг. 3А и 3Б представлены графики, иллюстрирующие данные о связывании выбранных в качестве примера МАт.

5 $\alpha 11\beta 1$ принадлежит к семейству рецепторов коллагена и обладает относительно высокой гомологией с ними. Поэтому новые антитела, предлагаемые в изобретении, подвергали контр-скринингу в отношении человеческих $\alpha 11\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$ и/или $\alpha 10\beta 1$. В таблицу 2 включены результаты оценки кросс-реактивности с другими рецепторами.

Таблица 2. Обобщение данных об изученных моноклональных антителах

	Клон, ID	Человеч. $\alpha 11\beta 1$, ELISA	Мышиный $\alpha 11\beta 1$, ELISA	Нецелевое связывание	Связывание с доменом I	СНО-К1, FACS	HPF, FACS	MF, FACS	Ингибирование адгезии СНО-К1 к коллагену	Ингибирование FMT	Ингибирование сжатия геля, СНО-К1-клетки
Мышь	10-L15	Да	Да	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
	8-I14	Да	Да	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет
	3-G5	Да	Да/низкое	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
	2-A3	Да	Да/низкое	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
	8-G15	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Да	
	8-P20	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Нет	
	10-F23	Да	Да/низкое	Нет	Да	Да	Нет	Да	Да	Нет	
	7-O8	Да	Да/низкое	Да ($\alpha 10\beta 1$)	Да	Да	Нет	Да	Нет	Нет	
	8-J17	Да	Нет	Да (при высоких дозах)	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	
	9-E16	Да	Да	Нет	Да	Да	Низкое	Да	Да	Да	
	9-G05	Да	Да	Нет	Да	Да	Нет	Да	Да	Да	Да
	10-K10	Да	Да/низкое	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	
	6-O12	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
	6-A15	Да	Да/низкое	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
	6-B21	Да	Да/низкое	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
	6-A12	Да	Да/низкое	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет	
	6-M8	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
	6-P20	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	
	6-O17	Да	Да/низкое	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Нет	
	9-B11	Да	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Да	Да	Да	Нет
7-H14	Да	Да/низкое	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Нет		
Крыса	24E4G6	Да	Нет/низкое	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Да
	40G10H11	Да	Да	Да (все)	Нет	Да	N/A	N/A	Да	Да	
	18E10F10	Да	Нет	Нет	Нет	Да	N/A	N/A	Да	Да	
	8H8E9	Да	Нет	Нет	Нет	Да	N/A	N/A	Да	Да	
	6E5C11	Да	Нет	Нет	Нет	Да	N/A	N/A	Нет	Да	

	7D8B10	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	
	79E3E3	Да	Да	Нет	Да	Да	Нет	Да	Да	Нет	Да
Кролик	16E10	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Да	Да
	6F9	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет	
	6G4	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет	
	4E1	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет	
	6C7	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет	
	5D7	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет	
	5A7	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет	
	3B1	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет	
16G7	Да	Да	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет	

N/A = не тестировали

Поскольку интегринны представляют собой крупные трансмембранные рецепторы, которые находятся в различных конформационных формах, то осуществляли эксперименты для подтверждения того, что новые антитела связываются также с экспрессируемым клеткой $\alpha 11\beta 1$. Создавали клеточную линию CHO-K1, которая эндогенно экспрессирует высокие уровни $\beta 1$ -субъединицы, для стабильной экспрессии человеческого $\alpha 11$ (CHO-K1 hu $\alpha 11$).

На фиг. 4А и 4Б представлены данные, демонстрирующие связывание отобранных крысиных и мышиных МАт с человеческим $\alpha 11\beta 1$ (при оценке с помощью ELISA) и продемонстрирована также способность связываться с $\alpha 11\beta 1$, экспрессируемым на поверхности CHO-K1-клеток. На фиг. 11А и 11Б представлены данные, демонстрирующие способность отобранных кроличьих, крысиных, мышиных и человеческих МАт связываться с $\alpha 11\beta 1$, экспрессируемым на поверхности CHO-клеток. Кроме того, на фиг. 14 представлены данные, демонстрирующие способность отобранных полностью человеческих МАт связываться с $\alpha 11\beta 1$, экспрессируемым на поверхности CHO-клеток. Однако, как продемонстрировано в таблице 1, обнаружено несколько МАт, для которых с помощью ELISA установлена способность связываться с $\alpha 11\beta 1$, но не с экспрессируемым клетками $\alpha 11\beta 1$.

Характеризующую связывание величину EC_{50} определяли с использованием данных, полученных с помощью метода сортировки клеток по интенсивности флуоресценции (FACS), который осуществляли с применением клеток CHO-K1 hu $\alpha 11\beta 1$. Результаты представлены в таблице 3. Четыре из шести изученных

МАт имели значения EC_{50} , находящиеся в низком наномолярном диапазоне (8-P20, 8-G15, 8-J17, 8-I14), а два остальных МАт оказались не эффективными (9-G05 и 9-E16; оба связываются с доменом I).

Таблица 3. Установленные характеризующие связывание с СНО-К1

5 величины EC_{50} для мышинных МАт

МАт	Конц. (мкг/мл)	Молярность (нМ)
9-G05	21,03	140,2
8-P20	0,12	0,8
8-G15	0,22	1,5
8-J17	0,33	2,2
8-I14	1,22	8,1
9-E16	42,80	285,3

Как продемонстрировано на фиг. 9, при оценке аффинности антител 16E10, 79E3E3, 9G05 и 1994_01_C07 к человеческому $\alpha 11\beta 1$ с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR), величины их KD составляли 48пМ, 10пМ, 2,85нМ и 0,77нМ соответственно. Важно подчеркнуть, что 16E10 и 1994_01_C07 не связывались ни с доменом I, ни с головным доменом $\alpha 11\beta 1$, это свидетельствует о том, что оба антитела могут действовать в качестве аллостерических ингибиторов, не связываясь с лигандсвязывающим доменом, но все же ингибируя функцию $\alpha 11\beta 1$. 9G05 и 79E3E3 не связывались с доменом I (лигандсвязывающий домен) и поэтому могли непосредственно ингибировать лигандсвязывающий сайт. Данные об аффинности связывания антител с «головкой» $\alpha 11\beta 1$ и доменом I $\alpha 11\beta 1$, полученные с помощью SPR, представлены на фиг. 10А и фиг. 10Б соответственно.

Изучали также связывание с физиологически значимым типом первичных человеческих клеток. Применяли первичные легочные фибробласты (HPF) и обработку TGF β для индукции превращения фибробластов в миофибробласты (FMT), приводящую к образованию миофибробластов (MF). В то время как HPF не экспрессируют $\alpha 11\beta 1$, для MF характерна выраженная экспрессия $\alpha 11\beta 1$. Кроме того, HPF экспрессируют $\alpha 1\beta 1$ и $\alpha 2\beta 1$, т.е. другие связывающие коллаген рецепторы, это означает, что HPF можно использовать для оценки перекрестной реактивности представляющих интерес антител. Изучали связывание отобранных МАт с HPF и MF, и полученные результаты представлены на фиг. 5, фиг. 12 и фиг. 13, установлено, что изученные антитела сильно связывались с MF, не связываясь с HPF, за исключением антитела 9-E16, для которого

установлено некоторое связывание с НРФ, что свидетельствует о нецелевом связывании.

Пример 2. Биологическая активность новых моноклональных антител против $\alpha 11\beta 1$

5 Миофибробласты ответственны за секрецию фиброзного матрикса, поэтому блокада и/или снижение накопления MF являются важным шагом при лечении и/или предупреждении фиброза. Для этой цели можно использовать антитела к $\alpha 11\beta 1$, которые ингибируют превращение фибробластов в миофибробласты. Типичные функциональные ингибиторы рецептора блокируют связывание
10 лиганда, и хотя предупреждение связывания $\alpha 11\beta 1$ с коллагеном типа I является желательным свойством антител к $\alpha 11\beta 1$, это может быть необязательным для терапевтической эффективности. В отличие от многих других рецепторов интегрины обладают способностью осуществлять как передачу сигналов «снаружи внутрь» (каноническая, опосредованная лигандами передача
15 сигналов), так и передачу сигналов «изнутри наружу». Следовательно, антитело может связывать $\alpha 11\beta 1$ путем, который влияет на структуру $\alpha 11\beta 1$ таким образом, что предупреждает передачу сигналов изнутри наружу и FMT, но не влияет на способность $\alpha 11\beta 1$ связываться с коллагеном типа I. По этой причине осуществляли изучение как МАт, которые блокируют связывание лиганда, так и
20 тех, которые не осуществляют это.

Клеточную линию СНО-K1 hu $\alpha 11$ применяли для оценки способности МАт блокировать $\alpha 11\beta 1$ -опосредованное связывание коллагена типа I. Как продемонстрировано на фиг. 6А, из трех изученных крысиных МАт, два
25 значительно ингибировали адгезию клеток СНО-K1 hu $\alpha 11$ к покрытым коллагеном типа I планшетам. В условиях «без обработки» клетки высевали на коллаген типа I, но антитело не добавляли, а в условиях «без покрытия» клетки высевали на покрытые БСА лунки, не содержащие коллаген типа I. Статистический анализ осуществляли с использованием однонаправленного дисперсионного анализа с последующим применением критерия Даннетта для
30 множественных сравнений. Антитело 79Е3Е3, которое связывается с I-доменом, обладало способностью блокировать адгезию клеток, что характеризовалось величиной IC_{50} , составляющей 9,4нМ. Однако для антитела 40G10H11, которое сильно ингибировало адгезию клеток, не установлена способность связываться с

I-доменом, хотя оно давало перекрестную реакцию с другими рецепторами коллагена ($\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$ и $\alpha 10\beta 1$). 24E4G6 не связывалось ни с I-доменом, ни ингибировало адгезию клеток к коллагену. При изучении кроличьих МАт установлено, что восемь из девяти МАт сильно и значительно ингибировали адгезию клеток и ни для одного из этих МАт не обнаружена способность связываться с I-доменом (фиг. 6Б). Таким образом, вероятно эти МАт связываются на $\alpha 11\beta 1$ -домене, который удерживает интегрин в состоянии низкой или промежуточной аффинности. На фиг. 6В продемонстрирована активность отобранных мышинных МАт. Три из шести МАт значительно блокировали адгезию клеток, и для двух из этих МАт установлено, что они связываются с I-доменом (9-G05 и 9-E16). Однако 8-G15 являлось сильным блокатором адгезии клеток, не обладало способностью связываться с I-доменом. 8-P20, 8-J17 и 8-I14 не блокировали адгезию клеток к коллагену типа I. Изучали также девять человеческих МАт в отношении их способности ингибировать связывание клеток СНО, экспрессирующих человеческий $\alpha 11$, с коллагеном типа I. Как продемонстрировано на фиг. 15А и 15Б, все человеческие Ат ингибировали адгезию клеток по сравнению с контролем, при этом для 1994-01-С07 обнаружена величина IC_{50} , составляющая 3,3нМ. В качестве иллюстрации этих данных (которые обобщены также в таблице 1) установлено, что некоторые МАт к $\alpha 11\beta 1$ сильно связывались с человеческим $\alpha 11\beta 1$ при оценке с помощью ELISA и FACS, но не все эти антитела обладали способностью блокировать взаимодействие с лигандом. Кроме того, установлено, что связывание с I-доменом (лигандсвязывающий домен $\alpha 11\beta 1$) не являлось необходимым для блокады взаимодействия $\alpha 11\beta 1$ с коллагеном типом I.

В дополнение к описанной выше способности к связыванию для антитела к $\alpha 11\beta 1$ важной является способность ингибировать превращение фибробластов в миофибробласты (FMT). В настоящее время установлено, что миофибробласты представляют собой гетерогенную популяцию клеток, находящихся в различных состояниях активации, основной функцией которых является образование и сжатие коллагенового внеклеточного матрикса (ЕСМ). FMT представляет собой многоступенчатый процесс, который контролируется изменяющейся механической средой в тканях, подвергающихся репарации. TGF β представляет собой один из эффективных факторов, усиливающих этот процесс, а альфа-актин

гладких мышц (α SMA) является одним из основных маркеров, для которого характерна сверхэкспрессия, когда фибробласты подвергаются превращению в миофибробласты. Присутствие α SMA усиливает сжатие фибробластов и обеспечивает активацию миофибробластов через внутриклеточную петлю обратной связи. Поскольку α SMA является основным молекулярным маркером миофибробластов, изучали способность новых МАт к α 11 β 1 ингибировать экспрессию α SMA в TGF β -индуцированном FMT.

Как продемонстрировано на фиг. 7А, два крысиных МАт (40G10H11 и 24E4G6) значительно ингибировали экспрессию α SMA по сравнению с контролем, но ни для одного из антител не обнаружена способность связываться с I-доменом. Статистический анализ осуществляли с использованием однонаправленного дисперсионного анализа с последующим применением критерия Даннетта для множественных сравнений. Кроме того, только 40G10H11 ингибировало адгезию клеток к коллагену типа I. Важно отметить, что установлено, что МАт 79E3E3 обладало способностью связываться с I-доменом и сильно ингибировало адгезию клеток к коллагену, но не снижало экспрессию α SMA (индикатор образования миофибробластов). Как продемонстрировано на фиг. 7Б, два кроличьих МАт значительно ингибировали экспрессию α SMA по сравнению с контролем, но ни одно из этих антител не обладало способностью связываться с I-доменом. Установлено, что 16E10 ингибировало и связывание лиганда, и FMT (% ингибирования повышающей регуляции α SMA), однако установлено, что 16G7 ингибировало FMT, но не оказывало воздействия на адгезию клеток к коллагену. И, наконец, как продемонстрировано на фиг. 7В, пять из шести изученных мышинных МАт значительно ингибировали экспрессию α SMA по сравнению с контролем. Установлено также, что три из ингибиторов FMT (9-G05, 8-G15, 9-E16) снижали адгезию клеток к коллагену, а два из них (9-G05, 9-E16) связывались также с I-доменом. Только мышинные антитела 8-J17 и 8-I14 ингибировали FMT и оказывали воздействие на связывание лиганда.

Пример 3. Способность отобранных антител ингибировать опосредованное клеткой сжатие коллагеновых гелей

Опосредованное клетками сжатие гелей хвостового (CD) коллагена типа I представляет собой процесс, для которого ранее продемонстрировано, что он

опосредуется $\alpha 11\beta 1$, а в более современном исследовании установлено, что опосредованная $\alpha 11\beta 1$ передача сигналов в прямом направлении необходима для сжатия геля. Оценивали способность отобранных применяемых в качестве примера антител ингибировать опосредованное клетками сжатие 3D-гелей, поскольку указанная способность непосредственно связана с функциональностью применяемых в качестве примеров антител.

Как продемонстрировано на фиг. 8, крысиное антитело 79E3E3, мышинные антитела 9E16, 9G05 и 8I14, кроличье антитело 16E10 и человеческие антитела 1994_01_C07, 2004_04_B03, 2004_04_C12 и 1994_01_D12 все ингибировали опосредованное СНО-hu $\alpha 11$ сжатие коллагенового геля. Следует отметить, что клетки СНО-hu $\alpha 11$ обладали способностью обеспечивать сжатие коллагенового геля без добавления TGF β , что установлено в UT-условиях (без обработки). В условиях «без обработки» клетки погружали в коллагеновый гель, но антитело не добавляли. Статистический анализ осуществляли с использованием однонаправленного дисперсионного анализа с последующим применением критерия Даннетта для множественных сравнений; каждый вариант «с обработкой» сравнивали с условиями «без обработки». Звездочки указывают на статистическую значимость, а «ns» указывает на то, что различие не было статистически значимым.

Пример 4. Изучение воздействия отобранных антител на рост ксенотрансплантатов опухоли

В проведенных ранее исследованиях продемонстрировано, что на рост ксенотрансплантатов A549-клеток у SCID-мышей с «выключенным» $\alpha 11$ существенно замедлен по сравнению с мышами дикого типа. В данном примере описано исследование, проведенное для решения вопроса о том, может ли ингибирование функции $\alpha 11\beta 1$ с помощью МАт приводить к ингибированию роста ксенотрансплантатов. Как продемонстрировано на фиг. 16 и в таблице 4, блокада $\alpha 11\beta 1$ на мышинных CAF (ассоциированных с опухолью фибробластах) замедляли роста ксенотрансплантатов у SCID-мышей. В частности, 79E3E3, МАт без эффекторной функции, которое перекрестно реагирует с мышинным $\alpha 11\beta 1$, значительно ингибировало рост опухолей по сравнению с контролем изотипа, в то время как 16E10, МАт, которое не связывается с мышинным $\alpha 11\beta 1$, не обладало выраженной способностью ингибировать рост опухолей.

Ингибирование экспрессируемого опухолью $\alpha 11\beta 1$ не влияло на рост опухолей, поскольку 16E10 не обладало каким-либо действием

Таблица 4. Дни до удвоения объема опухолей после обработки МАт

Обработка	Дни до удвоения объема (среднее значение, 95% CI)
Мышиный IgG2a	7,6 (7,3, 8,0)
Доцетаксел	11,0 (10,0, 12,0)
79E3E3 2mpk	8,5 (8,0, 9,0)
79E3E3 20mpk	8,5 (8,0, 9,0)
16E10 2mpk	7,9 (7,5, 8,3)
16E10 20mpk	7,9 (7,5, 8,3)

5 Пример 5. Воздействие антител к $\alpha 11\beta 1$ на прецизионно нарезанные ломтики печени человека (PCL)

Прецизионно нарезанные ломтики печени (PCL) из ткани печени человека являются физиологически и структурно репрезентативными для архитектуры тканей и тестирование терапевтических мишеней в PCL человека позволяет
10 оценить их эффективность и актуальность для клинической ситуации, при этом преодолеваются ограничения, связанные с моделями, созданными на грызунах *in vivo* и методами 2D-культивирования клеток *in vitro*. Технология с применением биореактора для тканей поддерживает жизнеспособность и функциональность PCL из ткани печени человека в течение по меньшей мере 6 дней *in vitro*.

15 Как продемонстрировано на фиг. 17A-17B, все изученные антитела к $\alpha 11\beta 1$ обеспечивали частичное ингибирование растворимых про-фиброгенных маркеров (COL1A1, гиалуроновая кислота и TIMP1) либо в зависимости от дозы, либо при самой высокой из изученных доз. Никакой токсичности не обнаружено после обработки любым из антител (т.е. не происходило повышение уровней
20 ALT, AST или альбумина; данные не представлены).

Примеры последовательностей

Последовательности ДНК моноклональных антител к $\alpha 11\beta 1$

Сигнальная последовательность-FR1-**CDR1**-FR2-**CDR2**-FR3-**CDR3**-FR4

25 Вариабельная область тяжелой цепи 79E3E3

Сигнальная последовательность-FR1-**CDR1**-FR2-**CDR2**-FR3-**CDR3**-FR4

30 ATGGATTGGTTGTGGAAGCTTGGCTATTCCTGATGGTAGTTGCCCAAAGTGCTCAAGCACA
GATCCAGTTGGTACAGTCTGGACCTGAAGTAAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTGAA
GATCTCCTGCAAGGCCTCTGGGTATACCTTCACAGACTATGCAATGAACTGGGT
GAAACAGGCTCCAGGAAATGGCCTGAAGTGGATGGGCTGGATCAACACCCAAA

**CTGGAAAGCCAACATATGCGGATGATTTCAAACAACGGTTTGTCTTCTCTTTGG
AAACTTCTGCCAGAACTACATATTTGCAGATCAACAACCTCAATATTGAAGACAC
AGCTACATATTTCTGTACGAGATTGGGTACAGGTAATACGAAGGGGTTTGCTT
ACTGGGGCCAAGGCACTCTGGTCACTGTCTCTTCA (SEQ ID NO: 1)**

5

Варибельная область легкой цепи 79E3E3

**ATGGAATCACAGACGCATGTCCTCATTTCCCTTCTGCTCTGTGTATCAGGTACCTGTGG
GGACATTTTGATAAACCAGTCTCCAGCCTCTCTGACTGTGTCAGCAGGAGAGAGG
GTCACATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTTCTATACAGTGAAAACAACCA
GGACTATTTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGTTTCCTAAATTGCTTAT
STATGGGGCATCCAACCGGCACACTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTG
GATCTGGGACAGACTTCACTCTGACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGC
TGATTATTATTGTGAGCAGACCTACAGATATCCATTCACGTTCCGGCTCAGGGAC
GAAGTTGGAAATAAAA (SEQ ID NO: 2)**

10

15

Варибельная область тяжелой цепи 24E4G6

**ATGGAGTTGGAATTGAGCTTAATTTTTATTTTTTCTCTTTTAAAAGATGTCCAGTGTGAAG
TACAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAAGCTTGGTTCAACCTGGGGGTTCTCTGAAACT
CTCCTGTGTAGCCTCAGGATACACTTTCAGTAACTACTGGATGGACTGGGTTCGG
CAGTCTCCTGGAAAGTCCCTGGAATGGATTGGAGAGATTAACACGGATGGCAG
AAGGACCAACTATGCACCATCCATAAAGGATCGATTCACAATCTCCAGAGACA
ATGCCAAGAGCACCTGTATCTGCAGATGAGCAATGTGAAATCAGATGACACAG
CCATTTATTA CTGTACCATACTACGGGTATACCCCACTACTTTGATTACTGGG
GCCAAGGAGTCATGGTCACTCTCCTCA (SEQ ID NO: 3)**

20

25

Варибельная область легкой цепи 24E4G6

**ATGATGAGTCCTGCCCAGTTCCTGTTTCTGCTAATGCTCTGGATCCAGGAAG
CCC GCGGAGATGTTGTGATGACCCAGACACCACCGTCTTTGTCGGTTGCCATTGG
ACAATCAGTCTCCATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCGTATATAGTGATG
GAGAGACATATTTGCATTGGTTTTTACAGAGTCCTGGCAGGTCTCCGAAGCGCC
TAATTTATCACGTGTCTAATCTGGGCTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCAAGTGCCA
CTGGATCACTGACAGATTTTACACTTAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTT
GGGAGTTTATTACTGCGCGCAAACCTACACATTTTCTCCACGTTTGAGCTGG
GACCAAGCTGGAACCTGAAA (SEQ ID NO: 4)**

30

35

Варибельная область тяжелой цепи 8H8E9

**ATGGCTGTCCTGGTGCTGTTGCTCTGCCTGGTGACATTTCCAAGCTGTGCCCTGTCCC
AGGTGCAGTTGAAGGAGTCAGGACCTGGTCTGGTGCAGCCCTCACAGACCCTGTC
CCTCACCTGCACTGTCTCTGGGTTCTCATTAACCAGCAATAGTGTTAGCTGGGTT
CGCCAGGCTCCGGGAAAGGGTCTGGAGTGGATGGGAGCAATATGGAGTGGTGG
AAGCACAGATTATAATTCAGCTCTCAAATCCCGACTGAGCATCAGCAGGGACA
CCTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGAACAGTCTGCAAACCTGAAGACACAGC
CATTTACTTCTGTACCAGATCTCACTGGGAGCCCTTTGATTACTGGGGCCAAGG
AGTCATGGTCACTCTCCTCA (SEQ ID NO: 5)**

40

45

Варибельная область легкой цепи 8H8E9

ATGGAATCACA AACTCAGGCCCTCATATCCCTGCTGCTCTGGGTATATGGTACCTGTGG
GGACATTGTGATGACCCAGTCTCCATTCTCCCTGGCTGTGTCAGAAGGAGAGATG
GTCACATAAACTGCAAGTCCAGTCAGGGTCTTTTATCCAGTGGAAACCAAAA
5 **GA**ACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAGACCAGGGCAGTCTCCTAACTACTGAT
СТАСТАТGCATCCACTAGGCAATCAGGGGTCCCTGATCGCTTCATAGGCGGTGG
ATCTGGGACAGACTTCACTCTGACCATCAGCGATGTGCAGGCTGAAGACCTGGCA
GATTACTGCCTGCAGCATTACAGCTATCCTCCCACGTTTCGGTTCTGGGACC
AAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 6)

10

Варибельная область тяжелой цепи 6E5C11

ATGGCTGTCCTGGTGCTGTTGCTCTGCCTGGTGACATTTCCAAGCTGTGCCCTGTCCC
AGGTGCAGCTGAGGGAGTCAGGACCTGGTCTGGTGCAGCCCTCACAGACCCTGTCC
CCTCACCTGCACTGTCTCTGGGTTCTCATTGACCAGCAATAGTGTGACCTGGGTT
15 CGCCAGCCTCCGGGAAAGGGTCTGGAGTGGATGGGAGCGATATGGAGTGATGG
AAGCACAGATTATAATTCAACTCTCAAATCCCGACTGAGCATCAGTAGGGACA
CCTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGAGCAGTCTGCAAACCTGAAGACACAGC
CATTTACTTCTGTACCAGATCCCCTGGGAGCCCTTTGATTACTGGGGCCAAGG
AGTCATGGTACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 7)

20

Варибельная область легкой цепи 6E5C11

ATGGAATCACA AACTCAGGCCCTCATATCCCTGCTGCTCTGGGTATATGGTACCTGTGG
GGACATTGTGATGACCCAGTCTCCACTCTCCCTGGCTGTGTCAGAAGGAGAGACG
GTCACATGA AACTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTTTTTTCCAGTGGAAATCAAAA
25 **GA**ACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGTCTCCTAACTACTGAT
СТАСТАТGCATCCACTAGGCAATCAGGGGTCCCTGATCGCTTCATAGGCAGTGG
ATCTGGGACAGACTTCACTCTGACCATCAGCGATGTGCAGACTGAAGACCTGGCA
GATTACTGCCTGCAGCATTACA AACTATCCTCCCACGTTTCGGTTCTGGGACC
AAGCTGGAGA (SEQ ID NO: 8)

30

Варибельная область тяжелой цепи 7D8B10

ATGGACTTGC GACTGACTTATGTCTTTATTGTTGCTATTTTAAAAGGTGTCTTGTGTGAG
GTGAAACTGGAGGAATCTGGGGGAGGTTTGGTGC AACCTGGAATGTCCGTGAAA
CTCTCTTGTGCAACCTCTGGATTCATTTTCAGTGACTACTGGATGGAATGGGTCC
35 GCCAGGCTCCAGGGAAAGGGGCTAGAATGGGTAGCCGAAATTAGAAACAAAGCT
AATAATTATGCAACATACTATGGGAAGTCTATGAAAGGCAGATTCACCATCTC
AAGAGATGATTCCAAAAGTATAGTCTACCTACAAGTGAACAGCATAAGATCTGA
AGATACTGCTATTTTACTGTGCACCGAATTTTGATTACTGGGGCCAAGGAGTC
ATGGTCACGGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 9)

40

Варибельная область легкой цепи 7D8B10

ATGAGTCTGTCCAGTCCCTGTTTTTGCTATTGCTTTGGATTCTGGGAACCCATGGTGA
TGTTGTGCTGACCCAGACTCCACCCACTTTATCGGCTACCATTGGACAATCAGTCT
СТАСТАТCTTGCAGGTCAAGTCAGAGTCTCTTACATAGTACTGGAAACACСТАТ
45 **TT**AAATTGGTTGCTACAGAGGCCAGGCCAACCTCCGCAACTTCTAATTTATTGG

45

**TTTCCAGACTGGAATCTGGGGTCCCCAACAGGTTTCAGTGCCAGTGGGTTCAGGAA
CTGATTTACACTCAAATCAGTGGAATAGAGGCTGAGGATTTGGGGGTTTATTA
CTGCGTGCAAAGTTCCCATACTCCGTACACGTTTGGGACTGGGACCAAGCTGG
AACTGAAA (SEQ ID NO: 10)**

5 Варибельная область тяжелой цепи 18E10F10

*ATGGACATCAGGCTCAGCTTGGTTTTCTTGTCTTTTTATGAAAGGTGTCCAGTGTGA
GGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAAGGTCCCTGAA
ACTCTCCTGTGCAGCCTCACGATTCACCTTTAGTGAATAACATGGCCTGGGTC
CGCCAGGCTCCAAAGAAGGGTCTGGAGTGGGTGCAACCATTATCATGATGAT
10 **AGTGGTTCTTACTATCGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAAA
TAATGCAAAAAGCACTCTGTACCTGCAGATGGACAGTCTGAGGTCTGAGGACATG
GCCACTTATTACTGTGCAAGACATAACAATGGCTTTGATTACTGGGGCCAAGGA
GTCATGGTTCACAGTCGCCTCA (SEQ ID NO: 11)***

15 Варибельная область легкой цепи 18E10F10

*ATGAAGTGGCCTGTTAGGCTGTTGGTGCTGTTCTTCTGGATTCTGCTTCCGGGGGTG
ATGTTGTGATGACASAACTCCAGTCTCCCTGCCTGTCCGCCTTGGAGGTCAAGC
CTCTATCTCTTGCCGGTCAAGTCAGAGCCTGGTACACAGTAATGGAAACACCT
ACTTGCATTGGTACCTACAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACAGCTCCTCATCAATCG
20 **GGTTTCCAACAGATTTTCTGGGGTGCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCAGG
GACAGATTTACCCTCAAGATCAACAGAGTAGAGCCTGAGGACTTGGGAGATTAT
TACTGCTTACAAAGTACACATTTTCCACTCACGTTTCGGTTCTGGGACCAAGCTG
GAGACCAA (SEQ ID NO: 12)***

25 Варибельная область тяжелой цепи 40G10H11

*ATGGACATCAGGCTCAGCTTGGGTTTTCTTGTCTTTTTATAAAAGGTGACCAGTGTGC
GGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAAGGTCCCTGAA
ACTCTCCTGTGCAGCCTCAAGAATCACTTTCACTGACTATTACATGGCCTGGGTC
CGCCAGGCTCCAACGAAGGGTCTGGAGTGGGTGCAACCATTAGTTCTGATGGT
30 **GGTGACACTTTCTATCGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACTATCTCCAGAGA
CAATGCAAAAAGCACCTATATTTGCAAATGGTCAGTCTGAGGTCTGAGGACACG
GCCACTTATTACTGTTCAACAGATCGGGGAGCTCAGTTTGGTTACTGGGGCCAA
GGCACTCTGGTCACTGTCTCTTCA (SEQ ID NO: 13)***

35 Варибельная область легкой цепи 40G10H11

*ATGGCTCCAGTCCAGCTCTTAGGGCTGCTGCTGATTTGGCTCCCAGCCATGAGATGTG
ACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCATTCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGT
CTCTATCAACTGCAAAGCAAGTCAGAATGTTTACGAGAACCTAAACTGGTATC
AGCAAAAAGCTTGGAGAAGCTCCCAAACGCCTGATATATAATAACAACAATTTGC
40 **AAACAGGCATCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGTGCAGATTACACACT
CACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCCACATATTTCTGTTTGCAGCAT
AATGCTTTTCCGTACACGTTTGGACCTGGGACGAAGCTGGAAGTAAA (SEQ ID
NO: 14)***

Последовательности мышинных МАт

Вариабельная область тяжелой цепи 9-G05

5 GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGATACCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCCTGACTACAACATGGACTGGGT
GAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATATATTAATCCTGACAA
TGGTGGTACTATCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGAC
AAGTCCTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACACTG
CAGTCTATTA CTGTGCAAGATTAGACAGCTCAGGCTACGGT TACTATGCTATGGA
10 CТАCTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 15)

Вариабельная область легкой цепи 9-G05

15 GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGG
CCACCATCTCCTGCAGAGCCAGCGAAAGTGTGATAATTATGGCATTAGTTTTAT
GCACTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCACCCAACTCCTCATCTATCGTGCA
TCCAACCTAGACTCTGAGATCCCTGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTAGGACAG
ACTTCACCCTCACCATTTGATCCTGTGGAGACTGATGATGTTGCAACCTATTA CTGT
CAGCAAAGTTATAAGGATCCTCGGACGTTCCGGTGGAGGCCACCAAGCTGGAAATC
AAA (SEQ ID NO: 16)

20 Вариабельная область тяжелой цепи 8-P20

AAAGTGATGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTG
AAACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAACTATGCCATGTCTTGGGT
TCGCCAGACTCCAGAGAAGAGGCTGGAGTGGGTTCGCAACCATTAGTAGTGGTGG
TTATTACACTTACTATCCAGACAGTGTGAAGGGTTCGATTACCATCTCCAGAGAC
25 AATGCCAGGAACACCCTGTTCCCTGCAAATGAGCAGTCTGAGGTCTGAGGACACG
GCCATGTTTTACTGTGCAAGAGAGGATGATTACGGAAGATATTCCTATACTATGG
ACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 17)

Вариабельная область легкой цепи 8-P20

30 GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGT
CTCCATCTCTTGCAGATGTAGTCAGAGCCTTGTACACAGTAATGGAAACACCTAT
TTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTACAAAA
TTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGATCAGGGAC
AGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCT
35 TGCTCTCAAAGTACACATGTTCCGTACACGTTCCGGAGGGGGGACCGAGCTGGAAA
TAAAA (SEQ ID NO: 18)

Вариабельная область тяжелой цепи 8-G15

40 GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
GGATATCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCCTGACTACTACATACTGGGT
GAAGCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAATGCATTGGAGAGATTTATCCTGGAAC
TGATAATACTTACTACAGTAAAAAATTCAGGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGA
CAAATCCTCCGACACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCT
GCAGTCTATTTCTGTGCAAGAGGAGACTACTATAGGGGGTACTTCGATGTCTGGG
45 GCGCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 19)

Варибельная область легкой цепи 8-G15

5 GATGTTGTGATGACTCAGACCTCACTCACTTTGTCGGTTACCATTTGGACAACCAG
CCTCCATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTACATAGTAATGGAAAGACATA
TTTGAATTGGTTATTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGTTCCTAATCTATCTGG
TGTCTAAACTGGAATCTGGAGTCCCTGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGAC
AGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGGGTTTATTAC
TGCTTGCAATCTACACATTTTCCTTGGACGTTTCGGTGGAGGCCACCAAGCTGGAAA
TCAAA (SEQ ID NO: 20)

10

Варибельная область тяжелой цепи 8-I14

15 GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGAAATCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCCTGACTACTACATGCACTGGGT
GAAGCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAGTGGATTGGAAAGATTTATCCTGGAAG
TGGTAATACTCACTACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCCACTGACTGCAGA
CAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCT
GCAGTCTATTTCTGTGCAACCAATTAACGCTACAGGGCAATGAACTATTGGG
GTCAAGGATCCTCAGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 21)

20

Варибельная область легкой цепи 8-I14

25 GACATCCATTTGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGAAT
CAGTCTCACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTTATATTAGCTTAAACTGGTTTCAG
CAGAAACCAGATGGAACCTAACTCCTGATCTACGGCACATCCAGTTTAGATT
CTGGTGTCCCCAAAAGGTTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCAC
SATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTATTAACGTCTACAATATGCTA
GTTCTCCGTACACGTTTCGGAGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA (SEQ ID NO:
22)

Варибельная область тяжелой цепи 9-E16

30 GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGATATCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCCTGACTACTACATGCACTGGGT
GAAGCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAGTGGATTGGAGAGATTTATCCTGGAAG
TGGTAATCCTTACTACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCCACTGACTGCAGAC
AAATCATCCAGCTCAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTG
35 CAGTCTATTTCTGTGCAAGAACCTCCTACGGTAGAGTAGGGACAGGGTTTGCTTA
CTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (SEQ ID NO: 23)

Варибельная область легкой цепи 9-E16

40 AATTTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGC
CTCCATCTCTTGCAAGTCTAGTCAGAGCCTTCTACACAGTAACGGAAACACCTAT
TTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAG
TTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGAC
AGATTTACACTCAAGATCAACAGAGTGGAGACTGAGGATCTGGGAATTTATTTT
TGCTCTCAAAGTTCACATGTTCCACGTTTCGGTGTCTGGGACCAAGCTGGAGCTGA
45 AA (SEQ ID NO: 24)

Варибельная область тяжелой цепи 8-J17

5 CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAACTGGCAAAACCTGGGGCCTCAGTG
AAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACSTTTACTAACTACTGGATGCACTGGG
TAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGGATTGGATACATTAATCCTAACA
ATGGTTATACTGAGTACAATCAGCGATTCAAGGACAAGGCCACATTGACTGCAGA
CAGATCCTCCACCACAGCCTACATGCAACTAAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCT
GCAGTCTATTA CTGTGCAAGATCCGATATCATTACGACAGACTACTGGGGCCAAG
GCACCACTCTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 25)

10

Варибельная область легкой цепи 8-J17

15 GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAG
CCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCCTTGTATATAGTAATGGAAATACCTAT
TTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAG
TTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGGAC
AGATTTCACTCAAGATAAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCT
TGCTCTCAAAGTACACATGTTCCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAA
TCAAA (SEQ ID NO: 26)

20

Варибельная область тяжелой цепи 6-O12

25 GAAGTGAAGCTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAACCTGGAGGATCCATG
AACTCTCTTGTGCTGCCTCTGGATTCACTTTTAGTGACGCCTGGATGGACTGGGT
CCGCCAGTCTCCAGAGGCGGGGCTTGTGAGTGGGTTGCTGAAATTAGAAACAAAGC
TCATAATCCTGCAACATACTATGCTGAGTCTGTGAAAGGGAGATTCACCATCTCA
AGAGATGATTCCAAAAGTAGTGTCTACCTGCAAATGAACAGCTTAAGAGCTGAA
GACACTGGCATTATTA CTGTACCTTAGTAGCCCTGATGCTATGGACTACTGGG
GTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 27)

Варибельная область легкой цепи 6-O12

30 GACATTGTGATGTCACTGTCTCCATCCTCCCTAGCTGTGTCAGTTGGAGAGAAGG
TTACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCSTTTTATATAGTCGCAATCAAAAGAA
CTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTAC
TGGGCATCCACTAGGGCATCTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGAAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTA
35 TTA CTGTGTCAGCAATATTA TAGCTATCCGTACACGTTCCGAGGGGGGACCAAGCTG
GAAATAAAA (SEQ ID NO: 28)

Варибельная область тяжелой цепи 10-L15

40 CAGGTCCA ACTGCAGCAGTCTGGGCCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGATGTCCTGCAAGGCTTCAGGCTATACCTTACCAGCTACTGGATGCACTGGGT
GAAACAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGTGAGTGGATTGGCATGATTGATCCTTCCAAT
AGTGAAACTTGGTTAAATCAGAAGTTCAAGGACAAGGCCACATTGAATGTAGAC
AAATCCTCCAACACAGCCTACATGCACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTG
CAGTCTATTA CTGTGCAAGATATGATGGTTACTACGACTACTGGGGCCAAGGCAC
45 CACTCTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 29)

Варибельная область легкой цепи 10-L15

5 AACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGG
CCACCATATCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTTGATAGTTATGGCAATAGTTTTAT
GCACTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATCTTGCA
10 TCCAACGTAGAATCTGGGGTCCCTGCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTAGGACAG
ACTTCACCCTCACCATTGATCCTGTGGAGGCTGATGATGCTGCAACCTATTACTGT
CAGCAAAATAATGAGGATCCGTGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATC
AAA (SEQ ID NO: 30)

Варибельная область тяжелой цепи 7-H14

15 CAGGTCCAACTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTG
AAGCTGTCCTGCAAGCCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGAACTGGG
TGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAATGGATTGGTATGATTGATCCTTCAGA
CAGTGAAACTCACTACAATCAAATGTTCAAGGACAAGGCCACATTGACTGTTGAC
AAATCCTCCAACACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTG
CGGTCTATTACTGTGCGCAGATCTACTATGCTTACGACAAGGCTTACTGGGGCCA
AGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (SEQ ID NO: 31)

Варибельная область легкой цепи 7-H14

20 GACATTGTGATGTCACAGTCTCCATCCTCCCTAGCTGTGTCAGTTGGAGAGAAGG
TТАCTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTAGCCATCAAAAGAA
CTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTAC
TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTG
25 GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGAAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTA
TТАCTGTСAGGAATATTATAGCTGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATC
AAA (SEQ ID NO: 32)

Варибельная область тяжелой цепи 6-B21

30 GAGGTCCAGCTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGATATCCTGTAAGGCTTCTGGATACACGTTCACTGACTACTACATGAACTGGGT
GAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTAATCCTCACAA
TGGTGGTACTAGCTTCATCCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGAC
AAGTCCTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTG
35 CAGTCTATTATTGTGCCCTCTGGGACGAAAGGAGGGGTTTGCTTACTGGGGCCA
AGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (SEQ ID NO: 33)

Варибельная область легкой цепи 6-B21

40 GCACTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCTTAGTTGTATCTCTGGGGCAGAGGG
CCACCATCTCATGCAGGGCCAGCAAAAGTGTCAGTACATCTGGCTATAGTTATAT
GCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATCTTGCA
TCCAACCTAGAATCTGGGGTCCCTGCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAG
CCTTCACCCTCAACATCCATCCTGTGGAGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTG
45 TCAGCACAGTAGGGAGCTTCCGTACACGTTTCGGAGGGGGACCAAGCTGGAAAT
AAAA (SEQ ID NO: 34)

Варибельная область тяжелой цепи 10-F23

5 CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCCCAGACCCTCA
GTCTGACTTGTCTTTCTCTGGGTTTTCACTGAGCACTTTTGCTATGGGTGTAGGCT
GGATTCGTCAGCCTTCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGCTGGCACACATTTGGTGGGA
TGATGATAAGTACTATAACCCAGCCCTGAAGAGCCGGCTCACAATCTCCAAGGAT
ACCTCCAAAAACCATGTATTCCTCAAGATCGCCAATGTGGACACTGCAGATACTG
CCACATACTACTGTGCTCGAATGCCGCTAACTTTCTACTTTGACTACTGGGGCCAA
GGCACCCTCTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 35)

10

Варибельная область легкой цепи 10-F23

15 GATGTTTTGCTGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGC
CTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGTAATGGACACACCTATT
TAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGT
TTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGACA
GATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACT
GCTTTCAAGGTTACATGTTCCGTTACGTTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAAT
AAAA (SEQ ID NO: 36)

20

Варибельная область тяжелой цепи 6-A12

25 CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCCCAGACCCTCA
GTCTGACTTGTCTTTCTCTGGGTTTTCACTGAGAACTTTTGCTATGGGTGTAGGC
TGGATTCGTCAGCCTTCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGCTGGCACACATTTGGTGGG
ATGATGATAAGTACTATAACCCAGCCCTGAAGAGCCGGCTCACAATCTCCAAGGA
TACCTCCAAAAACCAGGTATTCCTCAAGATCGCCAATGTGGACACTGCAGATACT
GCCACATACTACTGTGCTCGAATGCCGCTAACTTTCTACTTTGACTACTGGGGCCA
AGGCACCCTCTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 37)

Варибельная область легкой цепи 6-A12

30 GATGTTTTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGC
CTCCATCTCTTGTAGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGTAATGGAAACACCTATT
TAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGT
TTCCACCCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGACA
GATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACT
35 GCTTTCAAGGTTACATGTTCCGTTACGTTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAAT
AAAA (SEQ ID NO: 38)

Варибельная область тяжелой цепи 6-M8

40 CAGGTCCAACCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAACTTGTGATGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGCTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGT
GAAACAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATCGGAGAGATTGATCCTTCTGA
TAGTTATACTAACTACAATCAAAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGAC
AAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTG
CGGTCTATTACTGTACAAGACAGGGTAGTACCTACGCGTGGGGTCAAGGAACCTC
45 AGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 39)

Варибельная область легкой цепи 6-M8

5 GATATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAATCCAGTCACTCTTGGAACATCAG
CTTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTTAT
TTGTATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATTTATCAGAT
GTCCAACSTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTTCAGTAGCAGTGGGTCAGGAACT
GATTTACACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACT
GTGCTCAAAATCTAGAACTTCTCCGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAAT
10 CAAA (SEQ ID NO: 40)

Варибельная область тяжелой цепи 2-A3

15 GAGGTCCAGCTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGATGTCCTGTAAAGGCTTCTGGATACACATTCAGTCACTACTACATGATGTGGGT
GAAGCAGAGTCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTAATCCTTACAAT
GGTGGTTCTAGCTACAACCCGAAGTTCAAGGGCAGGGCCACATTGACTGTAGACA
AATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGC
AGTCTATTACTGTGCAAGAGGGACTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTC
TCTGCA (SEQ ID NO: 41)

20 Варибельная область легкой цепи 2-A3

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTTCGGTTACCATTTGGACAACCAG
CCTCCATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTAGATAGTGCTGGAAAGACATA
TTTGAATTGGTTGTTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATGTATCTG
GTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGCGGATCAGGGA
25 CAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTA
TTGCTGGCAAGGTACACATTTTCCGTACACGTTCCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAA
ATAAAA (SEQ ID NO: 42)

Варибельная область тяжелой цепи 6-O17

30 CAGGTCCAACCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTTGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGTTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTACCAGCTACTGGATGCACTGGAT
AAAGCAGAGACCTGGACAAGGCCCTTGAGTGGATTGGAGAGATTAACCCTAGCAA
TGGTGGTTCTAACTACAATGAGAAGTCAAGAGCAAGGCCACACTGACTGTAGAC
AAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTG
35 CGGTCTATCACTGTAAAAGCAGAGGCTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGT
CTCCTCA (SEQ ID NO: 43)

Варибельная область легкой цепи 6-O17

40 GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTTCGGTTACCATTTGGACAACCAG
CCTCCATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTAGATAGTTATGGAAAGACATA
TTTGAATTGGTTGTTACAGCGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTATCTG
GTGTCTAAATTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGA
CAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAATTTATTA
TTGCTGGCAAGGTACACATTTTCTCACACGTTCCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAA
45 AATAAAA (SEQ ID NO: 44)

Варибельная область тяжелой цепи 3-G5

5 CAGGTT CAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGCGAGGCCTGGGGCTTCAGTGA
AACTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACAAGCTATGGTATAAGCTGGGT
GAAACAGAGAACTGGACAGGGCCTTGAGTGGATTGGAGAGATTTTCTAGAAAG
TAGTAATACTTACTATAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGAC
AAGTCCTCCAGCACAGTGTACATGGAGTCCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTG
CGGTCTATTTCTGTGCAAGAGAGGGGGCCTGGCCTGGTTTGCTTACTGGGGCCA
10 AGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (SEQ ID NO: 45)

Варибельная область легкой цепи 3-G5

15 GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCTGGTTACCATTGGACAACCAG
CTCCATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATACTAATGGAAACACCTAT
TTGAATTGGTTATTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAACGCCTAATCTATCTGG
TGCTAAATGGACTCTGGAATCCCTGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGGAC
AGATTCACACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTAC
TGCTTGCAGAGTACACATTTTCCATTACGTTCTGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAA
TAAAA (SEQ ID NO: 46)

Варибельная область тяжелой цепи 6-A15

20 GAGGTCCAGCTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGATGTCCTGTAAGGCTTCTGGATACACAATCACTGACTACTACATGATGTGGTT
GAAGCAGAGTCATGGAAAGAGCCTTGAATGGATTGGAGATATTAATCCTTACACT
GGTGGTACTAGCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGAC
25 AAATCCTCCAGCACAGCCTACCTGCAGCTCCACAGCCTGACATCTGAGGACTCTG
CAGTCTATTAAGTGTGCAAGAGGGGCCTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGT
CTCCTCA (SEQ ID NO: 47)

Варибельная область легкой цепи 6-A15

30 GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCTGGTTACCATTGGACAACCAG
CCTCCATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTAGATAGTGATGGAAAGACATA
TTTGAATTGGTTGTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTATCTG
GTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGA
CAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTA
35 TTGCTGGCAAGGTACACATTTTCCGTACACGTTCTGGAGGGGGGACCAAGCTGGAA
ATAAAA (SEQ ID NO: 48)

Варибельная область тяжелой цепи 10-K10

40 GAGGTCCAGCTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGATGTCCTGTAAGGCTTCTGGATACACAATCACTGACTACTACATGATGTGGTT
GAAGCAGAGTCATGGAAAGAGCCTTGAATGGATTGGAGATATTAATCCTTACACT
GGTGGTACTAGCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGAC
AAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTG
CAGTCTATTAAGTGTGCAAGAGGGGCCTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGT
45 CTCCTCA (SEQ ID NO: 49)

Варибельная область легкой цепи 10-K10

5 GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCTGGTACCATTGGACAACCAG
CCTCCATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTAGATAGTGATGGAAAGACATA
TTTGAATTGGTTGTTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTATCTG
GTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGA
CAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTA
TTGCTGGCAAGGTACACATTTTCCGTACACGTTCCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAA
ATAAAA (SEQ ID NO: 50)

10 Варибельная область тяжелой цепи 6-P20

GAGGTCCAGCTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGATATCCTGTAAGGCTTCTGGATACACGTTCACTGACTACTACATGAACTGGGT
GAAGCAGAGCCATGGCAGGAGCCTTGAGTTGATTGGAGATATTAATCCTAACAAT
GGTGGTTCTAACTTCAACCAGAAGTTCAGGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACA
15 AGTCCTCCAGCACAGCCTATATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGC
AATCTATTA CTGTGCAAGAATGGGTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTC
TCTGCA (SEQ ID NO: 51)

Варибельная область легкой цепи 6-P20

20 GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCTGGTACCATTGGACAACCAG
CCTCCATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTACATAGTGATGGAAAGACATA
TTTGAATTGGATGTTCCAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTATCTG
GTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTTACAGGTTCACTGGCGGTGGATCAGGGA
CAGATTTACACTGCAAATCAGCAGAGTGGAGACTGAGGATTTGGGAGTTTATTA
25 TTGCTGGCAAGGTACACATTTTCTCGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAA
ATCAAAA (SEQ ID NO: 52)

Варибельная область тяжелой цепи 7-O8

30 GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAACTGGTCAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCCTGACTACTACATACACTGGGT
GAAGCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAGTACATTGGAGAGATTTATCCTGGAAG
TGGTAATACTTACTACAATGGGAAGTTCAGGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGA
CAAGTCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCT
GCAGTCTATTTCTGTGGTAGTGGCTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCT
35 CACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 53)

Варибельная область легкой цепи 7-O8

40 GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCTGTTACCATTGGACAGCCAGC
TTCCATTTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTAATGGAAAAACCTATT
TGAATTGGTTATTACAGAGTCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTAATCTATCTGGT
GTCTAAACTGGAATCTGGAGTCCCTGACAGATTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACA
GATTTTACACTGAAACTCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTATATTA CT
GCGTGCAAGGTACACATTTCCCATTCACGTTCCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAAT
AAA (SEQ ID NO: 54)

45

Последовательности крысиных МАТ

Тяжелая цепь A11B1_16G7

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGTTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGGAGCAACTGGTGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCC
5 TGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTCAATAAGAATTATTGGATGTGC
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTTATAAT
GGTGATGGCAACACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTACCATCTCCA
AAACCTCGTCGACCACGGTGA CTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGTCGCGGACAC
GGCCATCTATTTCTGTGCGAGACTACTTAATATGTGGGGCCCAGGCACCCTGGTC
10 ACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCTGCTG
CGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTC
CCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGA ACTCGGGCACCCCTACCAATGGGGTACGC
ACCTTCCCCTCCGTCGGCAGTCTCAGGCCTTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGA
GCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCCTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACCAA
15 CACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCC
ACCCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCCAAG
GACACCCTCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGC
GCACCGCCCGGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGG
20 TCAGCACCCCTCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGT
GCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG
CCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGG
AGCTGAGCAGCAGGTTCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTC
CGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACA ACTACAAGA
25 CCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTC
AGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCAC
GAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGG
GТАААТАG (SEQ ID NO: 55)

30 Легкая цепь A11B1_16G7

ATGGACACGAGGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTACTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCTGACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGC
TGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGAGCATTGGCAATGC
ATTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATACT
35 GCAGCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA
CAGAGTTCACTCTCACCATCAGTGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTA
CTGTCAAAGCTATTTACTAGTGTAGTATGGCAATGCTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCC
ACCAGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAAT
40 AAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAA
CTGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCT
CAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACAC
CTGCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGA
CTGTTAG (SEQ ID NO: 56)

45

Тяжелая цепь A11B1_16E10

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGA
CACTCACCTGCAGAGTCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCAGTTATTATATGTGTTGG
5 GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGCATGTATTGGTACTACTC
GTGGTAGCACTTACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATTTCTAAAAT
CTCGTCGACCACGGTGACTCTACAAATGACCAGTCTGACAGACGCGGACACGGCC
ACCTATTTCTGTGCGAGAGATGCTACTGGTTATAGGATTAACACGATTGGCCTCT
ATTTTAATTTGTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAA
10 GGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCAGCTCCACG
GTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCT
GGAACCTCGGGCACCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTC
CTCAGGCCTTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCC
GTCACCTGCAACGTGGCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTT
15 GCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCCTGAACTCCCAGGGGGGAC
CGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACC
CCCGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAG
TTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCCGCCCGCCGCTACGG
GAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCTCCCCATCGCGCACC
20 AGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCC
CGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGA
AGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCCGTCAGCC
TGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAA
GAACGGGAAGGCAGAGGACAACACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCG
25 ACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCG
GGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGACAACCACTACACG
CAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAATAG (SEQ ID NO: 57)

Легкая цепь A11B1_16E10

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCGTTCGAATTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGGAGGCTGCTGT
GGGAGGCACGCCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGACCATTTACAGTTACTTA
TCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCAAGCTCCTGATCTATGAAGCGT
CCAAACTGGCCTCTGGGGTCCCATCGCGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGA
35 CTACACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTC
AAAGCTATCATGGTACTGCTAGTACTGAATATAATACTTTCGGCGGGGGGACCGA
GGTGGTGGTCAGAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCCACCAGCT
GCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACT
TTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCCACCCAACAACCTGGCAT
40 CGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAG
CACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAGAGTACACCTGCAA
GGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG
(SEQ ID NO: 58)

45 Тяжелая цепь A11B1_15G10

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGCAGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGCAGCCC

TGACATTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTGGCAATTATTGGATATGC
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGTTGGAGTGGATCGCGTGCATTGGTACTA
TACTAGTAGGACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATTTCCAA
AACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACG
5 GCCACGTATTTCTGTGCGAGAGGTGCGGTTGTTAGTAGTGGTAATGCTCCCTACT
ACTTTACCTTGTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAA
GGCTCCATCAGTCTTCCCCTGCTGCGGGGACACACCAGCTCCACG
GTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCT
10 GAACTCGGGCACCCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTC
CTCAGGCCTTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCC
GTCACCTGCAACGTGGCCACCCAGCCACCAACACCAAGTGGACAAGACCGTT
GCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCCTGAACTCCCGGGGGGAC
CGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACC
CCCAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAG
15 TTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCCGCCCGCCGCTACGG
GAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTACGACCCCTCCCCATCGCGCACC
AGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCC
CGGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGA
AGGTCTACACCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCCGTCAGCC
20 TGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAA
GAACGGGAAGGCAGAGGACAACACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCG
ACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCG
GGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGACAACCACTACACG
CAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 59)

25

Легкая цепь A11B1_15G10

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCATTCGAATTGACGCAGACTCCATCCTCCGTGGAGGCAGCTGT
GGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTAGTACTTA
30 TCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCAT
CCTACTTGGAATCTGGGGTCCCATCGCGGTTTAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGA
GTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTTCTGTC
AAAGCTATTATGGTGTACTTTTAGTGGTTTTGCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGT
GGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACCAGCTGCTG
35 ATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCC
CGATGTCACCGTACCTGGGAGGTGGATGGCACCCACCAACAACCTGGCATCGA
GAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGCACT
CTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTG
ACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ
40 ID NO: 60)

Тяжелая цепь A11B1_14H1

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGA
45 CACTCACCTGCAAAGCCTCTGGAATCGACTTCAATAACTATTGGATAACCTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTTATGTTGGAATT
ACCGGCCGCACATGGTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAG
GCCTCGAGCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCC

ACCTATTTCTGTGCGAGGAATGGTGTGGTGGTATTTATGCTCTTAACTTGTGGGG
CCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTC
CCACTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCC
TGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCCCT
5 CACCAATGGGGTACGCACCTTCCCCTCCGTCGGCAGTCCCTCAGGCCTCTACTCG
CTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTG
GCCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGC
AGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCAGGGGGACCGTCTGTCTTCATCT
TCCCCCAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACATG
10 CGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACAT
AAACAACGAGCAGGTGCGCACCCGCCCGCCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAA
CAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGG
GGCAAGGAGTTC AAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAG
AAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCTGGAGCCGAAGGTCTACCCATG
15 GGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCCGGTCAGCCTGACCTGCATGATC
AACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCA
GAGGACAAC TACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTC
CTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTCA
CCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTC
20 CCGCTCTCCGGGTAATAG (SEQ ID NO: 61)

Легкая цепь A11B1_14H1

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCACATTTGCACAAGTGCTGACCCAGACTGCATCGTCCGTGTCTGCAGCTGT
25 GGGAGGCACAGTCACCATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATAATAAT
TGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCAAGCTCCTGATCTACA
GGGCATCCACTCTGACATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGG
GACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGCTGCCACTTAC
TACTGTGCAGGCGGTTATAGTGGTAATATTTACGTAATGATTTCCGGCGGAGGGA
30 CCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACC
AGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAA
TACTTTCCCGATGTCACCGTACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTG
GCATCGAGAACAGTAAAACACCCGAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAG
CAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAGAGTACACCTG
35 CAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGT
TAG (SEQ ID NO: 62)

Тяжелая цепь A11B1_13G4

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
40 GTCAGGAGCAGCTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGGATCCC
TGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAATACCTACTGGGCATGC
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATGAATCCT
GCTAGTAGTGGTAGCTCTTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCCATCT
CCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCACATGCCAGTCTGACAGCCGCGGA
45 CACGGCCACCTATTTCTGTGCGAAATGGGATACTGCTTTCGATGTGTGGGGCCCA
GGCACCTGGTACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCAC
TGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGT
CAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCCCTACC

AATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGCCTCTACTCGCTGA
GCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCC
ACCCAGCCACCAACACCAAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCA
AGCCCATGTGCCACCCCCTGAACTCCCGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCC
5 CAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTACATGCGTGG
TGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACA
ACGAGCAGGTGCGCACCGCCCGGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCA
CGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCAAGGACTGGCTGAGGGGCAA
GGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAAC
10 CATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCC
TCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTGCGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGG
CTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGA
CAACTACAAGACCACGCCGACCGTGTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCCTCTAC
AGCAAGCTCTCAGTGCCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTCACCTGCT
15 CCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTC
TCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 63)

Легкая цепь A11B1_13G4

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
20 GTGCCAGATGTGCCGATGTTGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGGAGGCAGC
TGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTAGCTA
CTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGGT
GCATCCAATCTGGAGTCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGA
CAGAGTACACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTA
25 CTGTCAAAACTATTATGCTATTGATACTTATGGTCATGCTTTTCGGCGGAGGGACC
GAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACCAG
CTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATA
CTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGC
ATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCA
30 GCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCA
AGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTA
G (SEQ ID NO: 64)

Тяжелая цепь A11B1_13C3

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
35 GTCAGGAGCAGCTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCC
TGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTTAGTAGCAACTATCACATCTGC
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTTGATCGCATGATTTATGTTG
GTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCA
40 AATCCTCGTCGACCACGGTAGCTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACAC
GGCCACCTATTTCTGTGGGAGAATGTTTAACTTGTGGGGCCCAGGCACCCTGGTC
ACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCTGCTG
CGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTC
CCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCCCTACCAATGGGGTACGC
45 ACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGA
GCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACCAA
CACCAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCC
ACCCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCCAAG

GACACCCTCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGC
GCACCGCCCGGCCCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGG
5 TCAGCACCTCCCCATCGCGCACCAAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGT
GCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAG
CCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCGGGAGG
AGCTGAGCAGCAGGTTCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTC
CGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACACTACAAGA
10 CCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTC
AGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCAC
GAGGCCTTGACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAAT
AG (SEQ ID NO: 65)

Легкая цепь A11B1_13C3

15 ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCATATGTGACCCTGTGCTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCGGCTGTG
GGAGTCACAGTCACCATCAACTGCCAGTCCAGTCCGAGTGTTTATAGTAACTACT
TATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTCATCTATCTGGC
ATCTACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACA
20 CAGTTCCTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACT
GTGCAGGCACTTATAGTGGTAATATTTGGTCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGT
GGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACCAGCTGCTGATC
AGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCCCGA
TGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGAGAA
25 CAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGCACTCTG
ACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACC
CAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID
NO: 66)

30 Тяжелая цепь A11B1_12F2

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGCAGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCC
TGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCGGCTATCATATGTGC
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCTTTGGTGTTT
35 АТАCTGGTACCACTACCTACGCGAGCTGGGGCGAAAGGTTCGATTCACCATCTCCAA
AACCTCGTCGACCACGGTGACTCTACAAATGACCAGTCTAACAGTCGCGGACACG
GCCACCTATTTCTGTGCGAGAATCAGTGCTGAAAATGGTGGGGACTTGTGGGGCC
CAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCC
ACTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTG
40 GTCAAAGGTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCCCTCA
CCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGCCTCTACTCGCT
GAGCAGCGTGGTGGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGC
CCACCCAGCCACCAACACCAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAG
CAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCACTTCC
45 CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTACATGCGT
GGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAA
CAACGAGCAGGTGCGCACCCGCCCGCCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAG
CACGATCCGCGTGGTTCAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCAAGGACTGGCTGAGGGG

AAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAA
ACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGC
CCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTTCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAAC
GGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAG
5 GACAАСТАСАAGACCACGCCGACCGTGTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCCTCT
ACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTCACCTG
CTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGC
TCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 67)

10 Легкая цепь A11B1_12F2

ATGGACACGAGGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGT
GGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGCAACTACTTT
TCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCGT
15 CCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGA
GTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATTCTGCCACTTACTACTGTC
AGTGCАСТTATGGTAGTAGTAGTACTGGTTTTGGTTTCGGCGGAGGGACCGAGGT
GGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCCCTCCTTCCCACCAGCTGCT
GATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTC
20 CCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAАСТGGCATCG
AGAACAGTAAAACACCGCAGAAТTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGCA
CTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGG
TGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG
(SEQ ID NO: 68)

25

Тяжелая цепь A11B1_11D10

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGA
CACTCACCTGCATGGCCTCTGGAATCGACTTCAGTAGCGGCTACGGCATGTGGTG
30 GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTATATCGGATACATTGATACTGGT
GATGATAACACATACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAA
ACCTCGTCGACCACGGTACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGTCGCGGACACGG
CCACCTATTTCTGTGCGAAAGGGGGCGCCATAGACCTCTGGGGCCCAGGGACCCT
CGTCACCGTCTCTTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCT
35 GCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTA
CCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAАCTCGGGCACCCCTACCAATGGGGTA
CGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCCTCAGGCCTTACTCGCTGAGCAGCGTGG
TGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCAC
CAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTG
40 CCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAАACC
AAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG
TGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGG
TGCGCACCCGCCCGGCCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCG
TGGTCAGCACCTCCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCA
45 AGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA
AAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGG
AGGAGCTGAGCAGCAGGTTCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCC
TTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAАСТACAA

GACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTC
TCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGC
ACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCCTCTCCGGGTAA
ATAG (SEQ ID NO: 69)

5

Легкая цепь A11B1_11D10

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGACTCCTACTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCTGACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGC
TGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTAGTTAC
10 TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGG
CATCCACTCTAAAATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
AGAGTACACTCTACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTATTAT
TGTCAAGCGTATTATCTTAGTAGTAGTATCAGTTATGGTAATACTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCC
15 ACCAGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAAT
AAATACTTTCCTCGATGTCACCGTCACTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAA
CTGGCATCGAGAACAGTAAACACCCGAGAAATCTGCAGATTGTACCTACAACCT
CAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACAC
CTGCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCAGAGCTTCAATAGGGGTGA
20 CTGTTAG (SEQ ID NO: 70)

Тяжелая цепь A11B1_10F9

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCGTCCCTGA
25 CACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCGGGTATGGCATGTGCTG
GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATCGGATACACTGATACTGC
TACTGGTACCATTCACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAA
ACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGG
CCACCTATTTCTGTGCGAAAGGGGGCGCCATGGACCTCTGGGGCCCAGGGACCCT
30 CGTCACCGTCTCTTTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCT
GCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTA
CCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCTCACCAATGGGGTA
CGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCTCAGGCCTTACTCGCTGAGCAGCGTGG
TGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACTGCAACGTGGCCACCCAGCCAC
35 CAACACCAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTG
CCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTTCATCTTCCCCCAAACCC
AAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG
TGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGG
TGCGCACCGCCCGGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCG
40 TGGTCAGCACCTCCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTC
AGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA
AAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGG
AGGAGCTGAGCAGCAGGTTCGGTTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCC
TTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACCTACAA
45 GACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTC
TCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGC
ACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCCTCTCCGGGTAA
ATAG (SEQ ID NO: 71)

Легкая цепь A11B1_10F9

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTACTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCTGACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGC
5 TGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTAGCTA
CTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGG
ACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGA
CAGAGTACACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTA
TTGTCAAAGCTATGCTTATAGTAGTAGTAGCAGTTATGGTAATGCTTTCGGCGGA
10 GGGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCC
CACCAGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAA
TAAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACA
ACTGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACC
TCAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACA
15 CCTGCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTG
ACTGTTAG (SEQ ID NO: 72)

Тяжелая цепь A11B1_7H12

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
20 GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGA
CACTCACCTGCACAGGCTCTGGAATCGACTTCAGTAGCAGCTACTGGATATGCTG
GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATCGATGGTAG
TGATGGTAACACTTACTACGCGAGCTGGGCGAGAGGCCGATTCACCATCTCCAAA
ACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGGCCAGTCTGACAGCCGCGGACACGG
25 CCACCTATTTCTGTACGAGAGATCTCAGGTTGTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCAC
CGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCTGCTGCG
GGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCC
GGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCTCACCAATGGGGTACGCAC
CTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGCCTTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGC
30 GTGACCTCAAGCAGCCAGCCGTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACCAACA
CCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACC
CCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCAAGGAC
ACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC
AGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCA
35 CCGCCC GGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCA
GCACCCTCCCATCGCGCACCAAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCA
AAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA
GAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGGAGC
TGAGCAGCAGGTTCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTCCGA
40 CATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACCTACAAGACCA
CGCCGACCGTGTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGT
GCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAG
GCCTTGACACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAAATAG
45 (SEQ ID NO: 73)

TGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTAGTTAC
TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGG
CATCCACTCTAAAATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
AGAGTACACTCTACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTATTAT
5 TGTC AAGCGTATTATCTTAGTAGTAGTATCAGTTATGGTAATACTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCC
ACCAGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAAT
AAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAA
10 CTGGCATCGAGAACAGTAAAACACCCGAGAAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCT
CAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACAC
CTGCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGA
CTGTTAG (SEQ ID NO: 76)

Тяжелая цепь A11B1_6G4

15 ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGCAGCAGCTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGAGGAACCC
TGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGAGTCGCCCTCAATCCCTACTACTATATGTGC
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCGTGGATGCT
GATAGTAGTGGTAGCACTTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCT
20 CCAAAACCTCGTCGACCACGGTGA CTCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAGAATCGGTTGACTATAGTTCTGTTGGTATT
GGCTATGTACATGGTACGGATGGCTTGTGGGGCCAGGCACCCTGGTCACCGTCT
CCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTACTGGCCCCCTGCTGCGGGGA
CACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAG
25 CCAGTGACCGTGACCTGGA ACTCGGGCACCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCC
CGTCCGTCGCGCAGTCCCTCAGGCCCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGAC
CTCAAGCAGCCAGCCCGTCACTGCAACGTGGCCACCCAGCCACCAACACCAA
AGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCCCT
GAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCC
30 TCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGA
TGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCCGC
CCGGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTACAGCAC
CCTCCCCATCGCGCACCAAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGT
CCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGG
35 GCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAG
CAGCAGGTCCGTACGCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATC
TCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACA ACTACAAGACCACGCC
GACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCC
ACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCT
40 TGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ
ID NO: 77)

Легкая цепь A11B1_6G4

45 ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCCGACATCGTGGTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGC
TGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGCAACTA
CTTTTCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGG
GCGTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGA

CAGAGTTCACCTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTA
CTGTCAATGCACTTACGGTAGAAGTAATAGTAATTTTTTTTATGGTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCC
ACCAGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAAT
5 AAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAA
CTGGCATCGAGAACAGTAAACACCCGACAGAAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCT
CAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACAC
CTGCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGA
10 CTGTTAG (SEQ ID NO: 78)

Тяжелая цепь A11B1_6F9

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCCGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCCTCCCTGAC
ACTCACCTGCACAGCCTCTGGATCCTCCTTCAGTAGTACCTACTGGAAGTGTGG
15 GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTAATGCTGGT
AGTGGTACCACTTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCGTCTCCAAAA
CCTCGTCGACCACGGTGA CTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGC
CACCTATTTCTGTACGAGAGATAGTGATGGTCGTTTTAGTAGTGGCTACTATTTTA
ACTTGTGGGGCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCC
20 ATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACC
CTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAAGT
CGGGCACCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCTCAGG
CCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCAAC
TGCAACGTGGCCACCCAGCCACCAACACCAAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCC
25 TCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTG
TCTTCATCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGA
GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCAC
ATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCCGCCC GGCCGCGCTACGGGAGCA
GCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCATCGCGCACCCAGGAC
30 TGGCTGAGGGGCAAGGAGTTC AAGTGC AAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCC
CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCTGGAGCCGAAGGTC
TACACCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTTCGGTCAGCCTGACCT
GCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGG
GAAGGCAGAGGACAAC TACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTC
35 СТАКТТСТТАСАГАСТТТАСАГТГССАССАГАТГАТГГСАССГГГГСА
ГТТТТАССТГТССГТАТСАСАГГСТТТСАСААССАСТТАСАСАГААТ
ССТАТТССССТТСССГГТАААТАГ (SEQ ID NO: 79)

Легкая цепь A11B1_6F9

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCACATTTGCCCAAGTGTGACCCAGACTGCATCCCCTGTGTCTGCAGCTGT
GGGAGGCACAGTCACCATCAATTGTCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAAC
TGGTTAGCCTGGTATCAGCAAAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACCTTTGATCGACG
ATGCATCCAAATTGACATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGG
45 GACGCAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGACGTGTGACGATGCTGCCACTTAC
TACTGTCAAGGCGCTTATTATAGTAGTGGTTGGTACTGGGCTTTCGGCGGAGGGA
CCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCCACC
AGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAA

TACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTG
GCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAG
CAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTG
CAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGT
5 TAG (SEQ ID NO: 80)

Тяжелая цепь A11B1_6C7

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGCAGCAGCTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGAGGAACCC
10 TGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGAATCGACTTCAGTAGCTACTACTACATGTG
TTGGGTCCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTTGATCGTATGTATTTATACT
AGTAGTGGTGGCACATGGTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGACTCACCATCTCCA
GAAGCACCAGCCTAAACACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGTTTATTCTGGTAGTAGTGATTATCCA
15 ACTCGGTTGGATCTCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCCTTAGGGCAAC
CTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCAGCTC
CACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCCTG
ACCTGGAACCTCGGGCACCCCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGC
AGTCCTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCA
20 GCCCGTCACTGCAACGTGGCCACCCAGCCACCAACACCAAGTGACAAAGAC
CGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCCTGAACTCCCGGGG
GGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCAC
GCACCCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCCGAGG
TGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCCGCCCGCCGCGCT
25 ACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCCATCGCG
CACCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCA
CTCCCGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAG
CCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCCGGTC
AGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGG
30 AGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGAC
AGCGACGGTCTCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGC
AGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTA
CACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 81)

35 Легкая цепь A11B1_6C7

ATGGACACGAGCACCTCCACTGCGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCACAG
GTGCCAGATGTGCCATCGAGATGACCCAGTCTCCACCCTCCCTGTCTGCATCTGTG
GGAGAAACTGTCAGGATTAGGTGCCTGGCCAGTGAGGACATTTACAGTGGTATAT
CCTGGTACCAACAGAAGCCAGAGAAACCTCCTACACTCCTGATCTCTGGTGCATC
40 CAATTTAGAATCTGGGGTCCCACCACGGTTCAGTGGCGGTGGATCCGGGACAGAT
TACACCCTCACCATCGGCGGCGTGCAGGCTGAAGATGTTGCCACCTACTACTGTC
TAGGCGGTTATAGTTTCAGTAGTACCGGTTTGACTTTTGGAGCTGGCACCAAGGT
GGAAATCAAACGTGATCCAGTTGCGCCTTCTGTCTCCTCTTCCCACCATCTAAGG
AGGAGCTGACAACTGGAACAGCCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCC
45 CGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGA
GAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGCACT
CTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTG

ACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 82)

Тяжелая цепь A11B1_6B6

5 ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGCAACATCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCT
GACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTCACTACCGGCTATCACATGTGCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGTTTTGGTGTTTA
10 TACTAGTACCACTACCTACGCGAGCTGGGCGAAAGGTTCGATTCACCATCTCCAAA
ACCTCGTCGACCACGGTACTCTACAAATGACCAGTCTAACAGTCGCGGACACGG
CCACCTATTTCTGTGCGAGAATCAGTGCTGAAGATGGTGGGGACTTGTGGGGCCC
AGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCA
CTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGG
15 TCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCTCAC
CAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGCCTTACTCGCTG
AGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCC
CACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGC
AAGCCCATGTGCCACCCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCC
20 CCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTCACATGCGTG
GTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAAC
AACGAGCAGGTGCGCACCGCCCGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGC
ACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGCA
AGGAGTTC AAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAA
25 CCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCC
CTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTTCGGTTCAGCCTGACCTGCATGATCAACG
GCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGG
ACAACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTA
CAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGC
TCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCT
30 CTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 83)

Легкая цепь A11B1_6B6

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGT
35 GGGAGGCACAGTCACCATCACGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGCAACTACTTT
TCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCGT
CCTACTCTGGCATCTGGGGTCCATCGCGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACA
GTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATTCTGCCACTTACGCCTGTC
AGTGCACCTTATGGTAGTAGTAGTACTGGTTTTGGTTTCGGCGGAGGGACCGAGGT
40 GGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCCTCATCTTCCCACCAGCTGCTG
ATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCC
CGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGA
GAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGCACT
CTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTG
45 ACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ
ID NO: 84)

Тяжелая цепь A11B1_5F7

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGA
CACTCACCTGCAAAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGTTACTTCTGGATATGCTGG
5 GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGAGCGCATGCATCTATGGTGAT
AGTAGTGGTAGTAGTTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCA
AAACCTCGTCGACCACGGTGA CTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACAC
GGCCACCTATTTCTGTGCGAGTTATGGTAGTAGTATTACTACTCTAATTTAT
GGGGCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGT
10 CTTCCCACTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCAGCTCCACGGTGACCCTGGGC
TGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCA
CCCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGCCTCTA
CTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAAC
GTGGCCACCCAGCCACCAACACCAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACA
15 TGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCA
TCTTCCCCC AAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTAC
ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTA
CATAACAACGAGCAGGTGCGCACCGCCCGGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTT
CAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCAAGGACTGGCTG
20 AGGGGCAAGGAGTTC AAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGGCCCCC
GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACC
ATGGGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTTCGGTCAGCCTGACCTGCATG
ATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAG
GCAGAGGACA ACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTAC
25 TTCCTTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCT
TCACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCAT
CTCCCGCTCTCCGGGTA AATAG (SEQ ID NO: 85)

Легкая цепь A11B1_5F7

30 ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCATATGTGACCCTGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCACGTCTGCGGCTGTG
GGAGGCACAGTCACCATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATAACA ACT
ACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACGCCTGATCTACGA
ATCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTT CAGAGGCAGTGGATCTGGG
35 GCACAGTTC ACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACT
ACTGTCTAGGCGCATATTATACTACTCTTGATTTCCGGCGGAGGGACCGAGGTGGT
GGTCAGAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACCAGCTGCTGATC
AGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCCCGA
TGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACA ACTGGCATCGAGAA
40 CAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGCACTCTG
ACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACC
CAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID
NO: 86)

45 Тяжелая цепь A11B1_5D7

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGGAGCAGTTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCC

TGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGATTTCGACTTCAGTAGCAATGCAATGTGCTG
GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTTATAATGGT
GATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTACCATCTCCAAGA
CCTCGTCGACCACGGTGA CTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGC
5 CACCTATTTCTGTGCGAGAGGTCTCTCTAATTGGAATAGGGATAACTTATGGGGC
CCTGGCACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCC
ACTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTG
GTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGA ACTCGGGCACCCCTCA
10 CCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGCCTCTACTCGCT
GAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGC
CCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAG
CAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACATGCGT
GGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAA
15 CAACGAGCAGGTGCGCACCCGCCCGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAG
CACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGC
AAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAA
ACCATCTCAAAGCCAGAGGGCAGCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGC
CCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTGCGTCAGCCTGACCTGCATGATCAAC
20 GGCTTCTACCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAG
GACAACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCT
ACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTCACCTG
CTCCGTGATGCACGAGGCCTTGACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGC
TCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 87)

25

Легкая цепь A11B1_5D7

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCACATTTGCCCAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTG
GGAGGCACAGCCACCATCAACTGCCAGGCCAGTCAGAGTCTTTATAGTCCCAAGA
30 ATTTAGCCTGGTATCAGCAGACACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATTC
TGCATCGAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGG
ACACAGTTCACCTCACCATCAGCGGCGTGACGTGTGACGATGCTGCAATTTACT
ACTGTCAAGGCGAATTTAGTTGTA CTACTGCTGCTTGT TTTGCTTTTGGCGGAGGG
ACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCCAC
35 CAGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAA
ATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACA ACT
GGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCA
GCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCT
GCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACT
40 GTTAG (SEQ ID NO: 88)

Тяжелая цепь A11B1_5A7

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGTCTTTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGAC
45 ACTCGCCTGCACAGCTTCGGGATTCTCCTTCAGTAGCTACTACTACATCTGCTGGG
TCCGCCAGGCTCCAGGGACGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTAATACTGGTA
GTGATGACACTCACTACGCGAGCTGGTTGAAAGGCCGATTACCTTCTCCAAGGC
CTCGTCGACCACGTTGACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCC

ACCTATTTCTGTGCGAGATCATCTGGTAGTAGTGATGATGCTTATGATCTCTGGGG
CCCAGGCACCCTGGTCACTGTCTCCTCAGGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTC
CCACTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCC
TGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCCCT
5 CACCAATGGGGTACGCACCTTCCCCTCCGTCCGGCAGTCCCTCAGGCCTCTACTCG
CTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTACCTGCAACGTG
GCCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGC
AGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCAGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCT
TCCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTCACATG
10 CGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACAT
AAACAACGAGCAGGTGCGCACCCGCCCGCCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAA
CAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGG
GGCAAGGAGTTC AAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAG
AAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCTGGAGCCGAAGGTCTACCCATG
15 GGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCCGGTCAGCCTGACCTGCATGATC
AACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCA
GAGGACAAC TACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTC
CTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTCA
CCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTC
20 CCGCTCTCCGGGTAATAG (SEQ ID NO: 89)

Легкая цепь A11B1_5A7

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTGAACCTGT
25 GGGAGGCGCAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTGGTAGTAATTT
AGCCTGGTATCAGCACAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATTTTGA
TCCAGCCTGGCATCTGGGGTCTCGTCGCGGTTCAAGGGCGGTAGATCTGGGACAC
AGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGT
CACTGTACTTATTATCCTCTTAGTTATGTTACTTTCGGCGGAGGGACCCGAGGTGGT
30 GGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACCAGCTGCTGATC
AGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCCCGA
TGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCCACCAAACAACCTGGCATCGAGAA
CAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGCACTCTG
ACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACC
35 CAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID
NO: 90)

Тяжелая цепь A11B1_4E1

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
40 GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGACATCCCTGA
CACTCTCCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTCGGTAGCTATTATTATATGTGCTGG
GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTGATGTTGGTA
GTAGTGGTGACACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTCACCATCTCCAA
AACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACG
45 GCCACCTATTTCTGTGCGAGAGATGATACTGCTGCTGGTGGTTTTGGTAATTTGGA
ATTGTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCAACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCA
TCAGTCTTCCCCTGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCC
TGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTC

GGGCACCCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGC
CTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCT
GCAACGTGGCCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCT
CGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGT
5 CTTCATCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCATCATGATCTCACGCACCCCGAG
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACAT
GGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCCGCCCGCCGCTACGGGAGCAGC
AGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCAGGACTG
10 GCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCC
CATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCTGGAGCCGAAGGTCTA
CACCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTTCGGTCAGCCTGACCTG
CATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGG
AAGGCAGAGGACAACACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCC
15 TACTTCCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACG
TCTTCACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTC
CATCTCCCGCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 91)

Легкая цепь A11B1_4E1

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
20 GTGCCAGATGTGCATTCGAATTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGAACCTGT
GGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTACAGCTACTTT
TCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATTTACCAGGCAT
CCTCTGGCTTCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGA
TTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTC
25 AAAACAATTATGGTAGGGGTAGTGGTAGTTATTTTTTTGGTTTTCGGCGGAGGGAC
CGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCCACCA
GCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAAT
ACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGG
CATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGC
30 AGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGC
AAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTT
AG (SEQ ID NO: 92)

Тяжелая цепь A11B1_3H9

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
35 GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGA
CACTCACCTGCAAAGCCTCTGGAATCGACTTCAGTAGCGGCTACGGCATGTGGTG
GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTATATCGGATACATTGATACTGGT
AGTGGTAGCACTTACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAA
40 CCTCGTCGACCATGGTGA CTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGTCGCGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCGAAAGGGGGCGCCATAGACCTCTGGGGCCCAGGGACCCTC
GTCACCGTCTCTTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCACTGGCCCCCTG
CTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTAC
CTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCCCTACCAATGGGGTAC
45 GCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGCCTTACTCGCTGAGCAGCGTGGT
GAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACC
AACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGC
CCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCCA

AGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGT
GAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGT
GCGCACCGCCCCGGCCGCCGCTACGGGAGCAGCAGTTC AACAGCACGATCCGCGT
GGTCAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAA
5 GTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA
AGCCAGAGGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCCTCCCCGGGA
GGAGCTGAGCAGCAGGTTCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCT
TCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACA ACTACAAG
ACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCCTCTACAGCAAGCTCT
10 CAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTCACCTGCTCCGTGATGCA
CGAGGCCTTGACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTA
TAG (SEQ ID NO: 93)

Легкая цепь A11B1_3H9

15 ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGACTCCTACTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCTGACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGC
TGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTAGTTAC
TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGG
CATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
20 AGACTACACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTATTAT
TGTCATACCTATTATCTTAGTAGTAGTATCAGTTATGGTAATACTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCA
CCAGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATA
AATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAAC
25 TGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTC
AGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACA AAGAGTACACC
TGCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACT
GTTAG (SEQ ID NO: 94)

Тяжелая цепь A11B1_3G2

30 ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGGAGCAGCTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGAGGGATCCC
TGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCATCTACTGGATTTGC
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCACTACTGTTG
35 TCAAAAGTGGTAGAACTTACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTC
CAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGAC
ACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAGAATTTGTTGATGGTGGTGGTAGTAGTGGTA
GGGACTTGTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGC
TCCATCAGTCTTCCCACTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCAGCTCCACGGTG
40 ACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGA
ACTCGGGCACCCCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCTC
AGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCCTC
ACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACCAACACCAAAAGTGGACAAGACCGTTGCG
CCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGT
45 CTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCC
GAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTC
ACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCGCCCGGCCGCGCTACGGGAG
CAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTACGACCCCTCCCCATCGCGCACCAGG

ACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGG
CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGG
TCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCGGTCAGCCTGAC
CTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAAC
5 GGGAAGGCAGAGGACAACCTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGC
TCCTACTTCCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCG
ACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAA
GTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAATAG (SEQ ID NO: 95)

10 Легкая цепь A11B1_3G2

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGT
GGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTAGGGACTT
ATCCTGGTATCAGCAGAAACCTGGACAGCCTCCCAAGCGCCTAATCTACAAGGCA
15 TCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAG
ATTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGT
CAACAGGGTTATAGTAGTATTGATGTTGATAATGATTTCCGGCGGAGGGACCGAGG
TGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCCACCAGCTGCT
GATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTC
20 CCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCG
AGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGCA
CTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGG
TGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG
(SEQ ID NO: 96)

25

Тяжелая цепь A11B1_3B1

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGGAGCAGCTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCCTGGTCAAGCCTGAGGGATCCC
TGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGATTCGACCTCAGTAGCGGCTATGACATGTG
30 CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGATTTATGCT
GATTATAGTGGTAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTACCATCT
CCAGCAGCACCAGCCTAAACACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCG
CGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGCTACTGGTAATGGTGGTTATGG
ATACTACTTTAACTTGTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAA
35 CCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCT
CCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGT
GACCTGGAACCTCGGGCACCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGG
CAGTCCTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCC
AGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGA
40 CCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCATGTGCCACCCCCCTGAACTCCCGGG
GGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCA
CGCACCCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAG
GTGCAGTTCACATGGTACATAACAACGAGCAGGTGCGCACCCGCCCGCCGCG
CTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTTCAGCACCCCTCCCCATCG
45 CGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGG
CACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCTGG
AGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTTCG
TCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTG

GGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACA ACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGG
ACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCCACGAGTGAGTG
GCAGCGGGGCGACGTCTTCACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCAC
TACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 97)

5

Легкая цепь A11B1_3B1

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTACTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCAGATGTGCTGACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTGAACC
TGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGTGAGGCCAGTCAGAACATTAATAGCGG
10 CTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAAG
GCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGA
CAGAATTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTA
CTGTCAAACCTATTATTATAGTAGTAGTAGTAGTATAATGCTTTCGGCGGAGGG
ACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCCAC
15 CAGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAA
ATACTTTCGGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCT
GGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAAATCTGCAGATTGTACCTACAACCTCA
GCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCT
GCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACT
20 GTTAG (SEQ ID NO: 98)

Тяжелая цепь A11B1_2D3

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGA
25 CACTCACCTGCACAGCTTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCAGTTATTGGATATGCTGG
GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGTATTTATGGTGGTA
GTAGTGGTAAACATTGCCTACGCGAGCTGGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAA
AACCTCGTCGACCACGGTGACTCTACAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACG
GCCACCTATTTCTGTGCGAGAGATATTCCTAGTGATGCTTTCACCTTAGACTTGTG
30 GGGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTC
TTCCCCTGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCT
GCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCAC
CCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCTCAGGCCTTACT
CGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGT
35 GGCCACCCAGCCACCAACCAAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATG
CAGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATC
TTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACAT
GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACA
TAAACAACGAGCAGGTGCGCACCGCCCGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCA
40 ACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCTCCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAG
GGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGA
GAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCAT
GGGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCCGGTCAGCCTGACCTGCATGAT
CAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGC
45 AGAGGACAACCTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTT
CCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTC
ACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCT
CCCGCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 99)

Легкая цепь A11B1_2D3

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCACATTTGCCCAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTG
5 GGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAAAGACAAC
AATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACA
AGGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGG
GACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGAAGATGCTGCCACTTAC
TACTGTCAAGGCGAATTCAGTTGTGGTAGTGCTGATTGTATTGCTTTCGGCGGAG
10 GGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCC
ACCAGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAAT
AAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAA
CTGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCT
CAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACAC
15 CTGCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGA
CTGTTAG (SEQ ID NO: 100)

Тяжелая цепь A11B1_2A7

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGT
20 GTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGA
CACTCACCTGCAAAGGCTCTGGAATCGACTTCAGTAGCGGCTACGGCATGTGGTG
GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTATATCGGATACATTGATACTGGT
TATGGTAGCACTTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAGA
CCTCGTCGACCACGGTGA CTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGTCGCGGACACGGC
25 CACCTATTTCTGTGCGAAAGGGGGCGCCATAGACCTCTGGGGCCAGGGACCCTC
GTCACCGTCTCTTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCACTGGCCCCCTG
CTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTAC
CTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGA ACTCGGGCACCCCTACCAATGGGGTAC
GCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGT
30 GAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACC
AACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGC
CCACCCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAAACCCA
AGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGT
GAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGT
35 GCGCACCGCCCGGCCCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGT
GGTCAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAA
GTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA
AGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGA
GGAGCTGAGCAGCAGGTGCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCT
40 TCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACA ACTACAAG
ACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCT
CAGTGCCACAGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCA
CGAGGCCTTGCAACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAAA
TAG (SEQ ID NO: 101)

45

Легкая цепь A11B1_2A7

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAG
GTGCCACATTTGCAGCCGTGCTGACCCAGACTCCGGCTTCCACGTCTGCAGCTGT
GGGAGGCACAGTCACCATCAATTGTCAGTCCAGTCAGAGCGTGTATCGTAGCAAC
5 TGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATG
ATGTATTTAATTTGGCATCTGGGGTCCCATCCCGGTTCAAGGGCAGTGGATCTGG
GACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGCCGATGCTGCCACTTAC
TACTGTCAAGGCAGTTATTATAGTGGTAATTGGTACAGTGCTTTCGGCGGAGGGA
CCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACC
10 AGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAA
TACTTTCCCGATGTCACCGTACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTG
GCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAG
CAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTG
CAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGT
15 TAG (SEQ ID NO: 102)

Белковые последовательности моноклональных антител к $\alpha 11\beta 1$

Последовательности крысиных МАт

Сигнальный пептид-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

20 Вариабельная область тяжелой цепи 79E3E3

MDWLWNLFLMVVAQSAQAQIQLVQSGPEVKKPGESVKISCKASGYTFTDYAMNWW
KQAPGNGLKWMGWINTQTGKPTYADDFKQRFVFSLETSARTTYLQINNLNIEDTAT
YFCTRLGTGNTKGFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 145)

25 Вариабельная область легкой цепи 79E3E3

MESQTHVLISLLLCVSGTCGDILINQSPASLTVSAGERVTMSCKSSQSLLYSENNQDYL
AWYQQKPGQFPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYYCEQ
TYRYPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 146)

30 Вариабельная область тяжелой цепи 24E4G6

MELELSLIFIFSLKDVQCEVQLVESGGSLVQPGGSLKLSCVASGYTFSNYWMDWVRQ
SPGKSLEWIGEINTDGRRNTNYAPSIKDRFTISRDNASTLYLQMSNVKSDDTAIYYCT
ILRVYPHYFDYWGQGMVTVSS (SEQ ID NO: 147)

35 Вариабельная область легкой цепи 24E4G6

MMSPAQFLFLMLWIQEARGDVVMTQTTPPSLSVAIGQSVSISCKSSQSLVYSDGETYL
HWFLQSPGRSPKRLIYHVSNLGSGVPDRFSGTGSLTDFTLRISRVEAEDLGVIYCAQ
TTHFPPTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 148)

40 Вариабельная область тяжелой цепи 8H8E9

MAVLVLLCLVTFPSCALSQVQLKESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTSNSVSWVRQA
PGKGLEWMGAIWSGGSTDYNSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSLQTEDTAIFYCTR
SHWEPFDYWGQGMVTVSS (SEQ ID NO: 149)

Вариабельная область легкой цепи 8H8E9

MESQTQALISLLLWVYGTCGDIVMTQSPFSLAVSEGEMVTINCKSSQGLLSSGNQKNY
LAWYQQRPGQSPKLLIYASTRQSGVPDRFIGGGSGTDFTLTISDVQAEDLADYYCL
5 QHYSYPPTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 150)

Вариабельная область тяжелой цепи 6E5C11

MAVLVLLLCLVTFPSCALSQVQLRESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTSNSVTWVRQP
PGKGLEWMGAIWSDGSTDYNSTLKSRLSISRDTSKSQVFLKMSSLQTEDTAIFYCTR
10 SHWEPFDYWGGVMVTVSS (SEQ ID NO: 151)

Вариабельная область легкой цепи 6E5C11

MESQTQALISLLLWVYGTCGDIVMTQSPLSLAVSEGETVTMNCSSQSLFSSGNQKNY
LAWYQQKPGQSPKLLIYASTRQSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISDVQTEDLADYYCL
15 QHYNYPPTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 152)

Вариабельная область тяжелой цепи 7D8B10

MDLRLTYVFFIVAILKGVLCVKEESGGGLVQPGMSVKLSCATSGFIFSDYWMWVRQ
APGKGLEWVAEIRNKANNYATYYGKSMKGRFTISRDDSKSIVYLQVNSIRSEDTAIY
20 YCAPNFDYWGGVMVTVSS (SEQ ID NO: 153)

Вариабельная область легкой цепи 7D8B10

MSPVQSLFLLLWILGTHGDVVLTPPTLSATIGQSVSISCRSSQSLLHSTGNTYLNW
LLQRPGQPQLLIYLVSRLESGVFNRFASGSGTDFTLKISGIEAEDLGVYYCVQSSHT
25 PYTFGTGKLELK (SEQ ID NO: 154)

Вариабельная область тяжелой цепи 18E10F10

MDIRLSLVFLVLFMKGVCQEVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASRFTFSDYNMAWVR
QAPKKGLEWVATIYHDDSGSYRDSVKGRFTISRNNAKSTLYLQMDSLRSEDMATY
30 YCARHNNGFDYWGGVMVTVAS (SEQ ID NO: 155)

Вариабельная область легкой цепи 18E10F10

MKWPVRLVLFFWIPASGGDVVMTQTPVSLPVRLGGQASISCRSSQSLVHSNGNTYL
HWYLQKPGQSPQLLINRVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEPEDLDYDYCLQ
35 STFPLTFGSGTKLETK (SEQ ID NO: 156)

Вариабельная область тяжелой цепи 40G10H11

MDIRLSLGFVLFIKGDQCAVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASRITFTDYMAWVR
QAPTKGLEWVATISSDGGDTFYRDSVKGRFTISRDNKSTLYLQMVSLRSEDTATY
40 YCSTDRGAQFGYWGGTLVTVSS (SEQ ID NO: 157)

Вариабельная область легкой цепи 40G10H11

MAPVQLLGLLLIWL PAMRCDIQMTQSPSFLSASV GDRVSINCKASQNVHENLNWYQQ
KLGEAPKRLIYNTNNLQTGIPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFATYFCLQHNAFPY
TFGPGTKLELK (SEQ ID NO: 158)

5

Последовательности мышинных МАт

FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

Вариабельная область тяжелой цепи 9-G05

EVQLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGYTFPDYNDMDWVKQSHGKSLEWIGYINPDNG
GTIYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSED TAVYYCARLDSSGYGYAMDY
WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 103)

10

Вариабельная область легкой цепи 9-G05

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESDNYGISFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASN
LDSEIPARFSGSGSR TDFTLTIDPVETDDVATYYCQQSYKDPRTFGGGTKLEIK (SEQ
ID NO: 104)

15

Вариабельная область тяжелой цепи 8-P20

KVMLVESGGALVKPGGSLKLS CVASGFTFSNYAMSWVRQTPEKRLEWVATISSGGY
YTYYPDSVKGRFTISRDNARN TLFLQMSSLRSED T AMFYCAREDDYGRYSY TMDY
WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 105)

20

Вариабельная область легкой цепи 8-P20

DVVMQTQTPSLPVS LGDQVSISCRCSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKIS
NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYFCSQSTHVPYTFGGGTELEIK
(SEQ ID NO: 106)

25

Вариабельная область тяжелой цепи 8-G15

EVQLQQSGPELVKPGASVRISCKASGYTF TDYIHWVKQKPGQGLECIGEIYPGTDN
TYYSKKFRGKATLTADKSSDTAYMQLSSLTSEDS AVYFCARGDY YRGYFDVWGAG
TTVTVSS (SEQ ID NO: 107)

30

Вариабельная область легкой цепи 8-G15

DVVMQTQTS LTVS TIGQPASISCKSSQSL LHSNGKTYLNWLLQRPGQSPKFLIYLVSK
LESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYYCLQSTHFPWTFGGGTKLEIK
(SEQ ID NO: 108)

35

Вариабельная область тяжелой цепи 8-I14

EVQLQQSGPELVKPGASVKK SCKASGYTF TDYMHVVKQKPGQGLEWIGKIYPGS
GNTHYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDS AVYFCATNYYGYRAMNYWG
QGSSVTVSS (SEQ ID NO: 109)

40

Вариабельная область легкой цепи 8-I14

DIHLTQSPSSLSASLGERISLTCRASQDIYISLNWFQQKPDGTIKLLIYGTSSLDS
GVPKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFADYYCLQYASSPYTFGGGKLEIK (SEQ
ID NO: 110)

5

Вариабельная область тяжелой цепи 9-E16

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYMHVVKQKPGQGLEWIGEIYPGSG
NPYYNEKFKGKATLTADKSSSSAYMQLSSLTSEDSAVYFCARTSYGRVGTGFAYWG
QGTLVTVSA (SEQ ID NO: 111)

10

Вариабельная область легкой цепи 9-E16

NFVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLLSHNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVS
NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVETEDLGIYFCSQSSHVPTFGAGTKLELK (SEQ
ID NO: 112)

15

Вариабельная область тяжелой цепи 8-J17

QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTNYWMHVVKQRPGQGLEWIGYINPN
NGYTEYNQRFKDKATLTADRSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSDIITTDYWGQG
TTLTVSS (SEQ ID NO: 113)

20

Вариабельная область легкой цепи 8-J17

DVVMVTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVYSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVS
NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPWTFGGGKLEIK
(SEQ ID NO: 114)

25

Вариабельная область тяжелой цепи 9-B11

QVQLQQPGAELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSYWMHVVKQRPGQGLEWIGVIDPSD
SYTNYNQKFKGKATLTVDTSSSSAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDDVAMDYWGQGT
SVTVSS (SEQ ID NO: 115)

30

Вариабельная область легкой цепи 9-B11

DIVVTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNSFIHWYQKPGQPPKLLIYRASNL
KSGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYYCQQSNEDPYTFGGGKLEIK (SEQ
ID NO: 116)

35

В SEQ ID NO: 117-144, CDR3 выделен жирным шрифтом и подчеркнут в
тексте.

Вариабельная область тяжелой цепи 6-O12

EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSAASGFTFSDAWMDWVRQSPEAGLEWVAEIRNKA
HNPATYYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDTGIYYCTLVAPDAMDYWG
QGTSVTVSS (SEQ ID NO: 117)

5

Вариабельная область легкой цепи 6-O12

DIVMSLSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRASGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQOYYSYPYTFGGGKLEIK
(SEQ ID NO: 118)

10

Вариабельная область тяжелой цепи 10-L15

QVQLQQSGPELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGMIDPSN
SETWLNQKFKDKATLNVDKSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYDGYDYWGQG
TTLTVSS (SEQ ID NO: 119)

15

Вариабельная область легкой цепи 10-L15

NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNMFMHWYQQKPGQPPKLLIYLASN
ESGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDAATYYCQONNEDPWTFGGGKLEIK (SEQ
ID NO: 120)

20

Вариабельная область тяжелой цепи 7-H14

QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKPSGYTFTSYWMNWVKQRPGQGLEWIGMIDPSDS
ETHYNQMFKDKATLTVDKSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAQIYYAYDKAYWGQ
GTLVTVSA (SEQ ID NO: 121)

25

Вариабельная область легкой цепи 7-H14

DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSHQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA
STRESGVDPDRFTGSGSGTDFSLTISSVKAEDLAVYYCQEYYSWTFGGGKLEIK (SEQ
ID NO: 122)

30

Вариабельная область тяжелой цепи 6-B21

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYMNWVKQSHGKSLEWIGDINPHNG
GTSFIQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAPLGRKEGFAYWGQGT
LVTVSA (SEQ ID NO: 123)

35

Вариабельная область легкой цепи 6-B21

DTVLTQSPASLVVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYMHYQQKPGQPPKLLIYLASN
ESGVPARFSGSGSGTAFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPTYTFGGGKLEIK (SEQ
ID NO: 124)

40

Вариабельная область тяжелой цепи 10-F23

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTFAMGVGWIRQPSGKGLEWLAHIWWDD
DKYYNPALKSRLTISKDTSKNHVFLKIANVDTADTATYY **CARMP LTFYFDYW**GQG
TTLTVSS (SEQ ID NO: 125)

5

Вариабельная область легкой цепи 10-F23

DVLLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGHTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNR
FSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYY **CFQGSHPFTF**GGGKLEIK (SEQ
ID NO: 126)

10

Вариабельная область тяжелой цепи 6-A12

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLRTFAMGVGWIRQPSGKGLEWLAHIWWDD
DKYYNPALKSRLTISKDTSKNQVFLKIANVDTADTATYY **CARMP LTFYFDYW**GQG
TTLTVSS (SEQ ID NO: 127)

15

Вариабельная область легкой цепи 6-A12

DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVST
RFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYY **CFQGSHPFTF**GGGKLEIK (SEQ
ID NO: 128)

20

Вариабельная область тяжелой цепи 6-M8

QVQLQQPGAELVMPGASVKLSCKASGYTFTNYWMHWVKQRPQGGLWIGWIDPSD
SYTNYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYY **CTROGSTYAW**GQGT
VTVSS (SEQ ID NO: 129)

25

Вариабельная область легкой цепи 6-M8

DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSN
LASGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYY **CAQNLELPPTF**GGGKLEIK (SEQ
ID NO: 130)

30

Вариабельная область тяжелой цепи 2-A3

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYMMWVKQSHGKSLEWIGDINPYN
GGSSYNPKFKGRATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYY **CARGTYW**GQGT
LVTS A (SEQ ID NO: 131)

35

Вариабельная область легкой цепи 2-A3

DVVMTQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLD SAGKTYLNWLLQRPQSPKRLMYLVSK
LDGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYY **CWQGT HFPYTF**GGGKLEIK
(SEQ ID NO: 132)

40

Вариабельная область тяжелой цепи 6-O17

QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWIKQRPGQGLEWIGEINPSNG
GSNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYH **CKSRGYW**QGQTTLTVSS
(SEQ ID NO: 133)

5

Вариабельная область легкой цепи 6-O17

DVVMQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLDLSYGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSK
LDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGIYY **CWQGT HFPHTF**GSGTKLEIK
(SEQ ID NO: 134)

10

Вариабельная область тяжелой цепи 3-G5

QVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFTSYGISWVKQRTGQGLEWIGEIFPRSSNT
YYNEKFKGKATLTADKSSSTVYMEFRSLTSEDSAVYF **CAREGGLAWFAYW**QGQTL
VTVSA (SEQ ID NO: 135)

15

Вариабельная область легкой цепи 3-G5

DVVMQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLYTNGNTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSK
LDSGIPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDLGVYY **CLQST HFPFTF**GSGTKLEIK (SEQ
ID NO: 136)

20

Вариабельная область тяжелой цепи 6-A15

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTITDYMMWLKQSHGKSLEWIGDINPYTG
GTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYLQLHSLTSEDSAVYY **CARGAYW**QGQTTLTVSS
(SEQ ID NO: 137)

25

Вариабельная область легкой цепи 6-A15

DVVMQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSK
LDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYY **CWQGT HFPYTF**GGGKLEIK
(SEQ ID NO: 138)

30

Вариабельная область тяжелой цепи 10-K10

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTITDYMMWLKQSHGKSLEWIGDINPYTG
GTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYY **CARGAYW**QGQTTLTVS
S (SEQ ID NO: 139)

35

Вариабельная область легкой цепи 10-K10

DVVMQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSK
LDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYY **CWQGT HFPYTF**GGGKLEIK
(SEQ ID NO: 140)

40

Вариабельная область тяжелой цепи 6-P20

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGRSLELIGDINPNNGG
SNFNQKFRGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDAIYY CARMGYWGQGTLVTVSA
(SEQ ID NO: 141)

5

Вариабельная область легкой цепи 6-P20

DVVMQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLHSDGKTYLNWMFQRPQSPKRLIYLVSK
LDSGVPYRFTGGGSGTDFTLQISRVEDLGVYY CWOGTHFPRTFGGGKLEIK
(SEQ ID NO: 142)

10

Вариабельная область тяжелой цепи 7-O8

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYIHWVKQKPGQGLEIYIGEIYPGSGN
TYYNGKFRGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDAVYF CGSGYFDYWGQGTTLTVS
S (SEQ ID NO: 143)

15

Вариабельная область легкой цепи 7-O8

DVVMQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSNGKTYLNWLLQSPGQSPKLLIYLVSKL
ESGVPDRFSGSGSGTDFTLKLSRVEAEDLGVYY CVOGTHFPFTFGSGKLEIK (SEQ
ID NO: 144)

20

Последовательности кроличьих МАт

Тяжелая цепь A11B1_16G7

METGLRWLLLVAVFKGVQCQEQLVESGGDLVKPGASLTLTCTASGFNKNYWMC
WVRQAPGKGLEWIGCIYNGDGNTYYASWVNGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTAI
25 YFCARLLNMWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPV
TVTWNSTLTVNGVTRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNV AHPATNTKVDKT
VAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQDDPEVQFTW
YINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTI
SKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKT
30 TPTVLDSGYSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK*
(SEQ ID NO: 159)

30

Легкая цепь A11B1_16G7

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASESIGNALA
35 WYQQKPGQPPKLLIYTAATLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGVQCDDAATYYCQSY
FTSVSSYGNAFGGGTEVVVKGDPVAPTVLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
VTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTS
VVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 160)

35

Тяжелая цепь A11B1_16E10

METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCRVSGFSFSSSYMCWV
RQAPGKGLEWIAICIGTTRGSTYYATWAKGRFTISKISSTTVTLQMTSLTDADTATYFC
ARDATGYRINTIGLYFNLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLV

40

5 KGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPAT
NTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQD
DPEVQFTWYINNEQVRTARPPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNK
ALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNG
KAEDNYKTTPTVLDSGYSFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSIS
RSPGK* (SEQ ID NO: 161)

Легкая цепь A11B1_16E10

10 MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAFELTQTPSSVEAAVGGTPTIKCQASQTIYSYLSW
YQQKPGQPPKLLIYEASKLASGVPSRFSGSGSDYTLTISDLECAATAYYCQSYHG
TASTEYNTFGGGTEVVVRGDPVAPTVLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVT
WEVDGTTQTGTIENSKTPQNSADCTYNLSSLTTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSSV
QSFNRGDC* (SEQ ID NO: 162)

15 Тяжелая цепь A11B1_15G10

METGLRWLLVAVLKGVCQQQLVESGGGLVKPGAALTFTCTASGFSFSGNYWICW
VRQAPGKGLEWIAICIGTITSRTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYF
CARGAVVSSGNAPYYFTLWGPGLTVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCL
VKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPA
20 TTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQD
DPEVQFTWYINNEQVRTARPPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNK
ALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNG
KAEDNYKTTPTVLDSGYSFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSIS
RSPGK* (SEQ ID NO: 163)

25

Легкая цепь A11B1_15G10

30 MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKQASQSISYLSWY
QQKPGQPPKLLIYRASTLESGVPSRFKGSSTGTEFTLTISDLECAATAFYFCQSYYGVT
FSGFAFGGGTEVVVKGDPVAPTVLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEV
DGTTQTGTIENSKTPQNSADCTYNLSSLTTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSSVQSFN
RGDC* (SEQ ID NO: 164)

Тяжелая цепь A11B1_14H1

35 METGLRWLLVAVLKGVCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGIDFNNYWITWVR
QAPGKGLEWIACIYVGITGRWYANWAKGRFTISKASSTVDLKMSTLTAADTATYFC
ARNGDGGIYALNLWGPGLTVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGYL
PEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKV
DKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQDDPEVQ
FTWYINNEQVRTARPPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPI
40 EKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDN
YKTTPTVLDSGYSFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK
* (SEQ ID NO: 165)

Легкая цепь A11B1_14H1

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTASSVSAAVGGTVTISCQSSQSVYNNNW
LAWYQQKPGQPPKLLIYRASTLTSGVPSRFKGGSGGTQFTLTISDLECDAAATYYCAG
GYSGNIYVNDFFGGGTEVVVKGDVPVPTVLIFFPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
5 VTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTS
VVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 166)

Тяжелая цепь A11B1_13G4

METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLLEESGGDLVKPGGSLTLTCKASGFSFSNTYWAC
10 WVRQAPGKGLEWIACMNPASSGSSYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLHMPSLTAADT
ATYFCAKWDTAFDVWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKG
YLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVVSSTSSSQPVTCNVAHPATNT
KVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQDDPE
15 VQFTWYINNEQVRTARPPLEQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALP
APIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAE
DNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSP
GK* (SEQ ID NO: 167)

Легкая цепь A11B1_13G4

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCADVMTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASQSISSYLA
20 WYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPSRFKGGSGGTEYTLTISGVQCDDAAATYYCQNY
YAITDYGHAFFGGGTEVVVKGDVPVPTVLIFFPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
TWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSV
25 VQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 168)

Тяжелая цепь A11B1_13C3

METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFSSNYHICWV
RQAPGKGLELIACIYVGDGSTYYASWAKGRFTISKSSSTVALQMTSLTAADTATYFC
GRMFNLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGYLPEPVTVT
30 WNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVVSSTSSSQPVTCNVAHPATNTKVDKTVAP
STCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQDDPEVQFTWYIN
NEQVRTARPPLEQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISK
ARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPT
35 VLSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK* (SEQ
ID NO: 169)

Легкая цепь A11B1_13C3

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAICDPVLTQTPSSVSAAVGVTVTINCQSSPSVYSNYLSW
40 YQQKPGQPPKLLIYLASTLASGVPSRFKGGSGGTQFTLTISDVQCDDAAATYYCAGTYS
GNIWSFGGGTEVVVKGDVPVPTVLIFFPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEV
DGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSVVQSFN
RGDC* (SEQ ID NO: 170)

Тяжелая цепь A11B1_12F2

METGLRWLLLVAVLKGVCQQQLVESGGGLVKPGASLTLTCTASGFSFSSGYHMC
WVRQAPGKGLEWIAFCGVYTGTTTTYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTA
TYFCARISAENGGDLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGY
5 LPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTK
VDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQDDPEV
QFTWYINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPA
PIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAED
10 NYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPG
K* (SEQ ID NO: 171)

Легкая цепь A11B1_12F2

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSSISNYFS
WYQQKPGQPPELLIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISDLECADSATYYCQCTY
15 GSSSTGFGFGGTEVVVKGDPVAPTVPFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVT
WEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSVV
QSFNRGDC* (SEQ ID NO: 172)

Тяжелая цепь A11B1_11D10

METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCMASGIDFSSGYGMWW
VRQAPGKGLEIYGYIDTGDDNTYYANWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTATY
FCAKGGAILDWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGYLPEPV
TVTWNNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKVDKT
25 VAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQDDPEVQFTW
YINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTI
SKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKT
TPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK*
(SEQ ID NO: 173)

Легкая цепь A11B1_11D10

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSSISYLA
WYQQKPGQRPPELLIYRASTLKSQVPSRFGSGSGTEYTLTISDLECADAAATYYCQAY
YLSSSISYGNFTFGGTEVVVKGDPVAPTVLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
VTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTT
35 VVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 174)

Тяжелая цепь A11B1_10F9

METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSLSSGYGMCWW
RQAPGKGLEWIGYTDATGTIHYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYF
40 CAKGGAMDLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGYLPEPV
TVTWNNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKVDKT
VAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQDDPEVQFTW
YINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTI
SKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKT

TPTVLDS DGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK*
(SEQ ID NO: 175)

Легкая цепь A11B1_10F9

5 MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCADIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISSYLA
WYQQKPGQPPELLIYRTSTLASGVPSRFKGS GSGTEYTLTISDLECADAAATYYCQSYA
YSSSSYGNAFGGGTEVVVKGDPVAPTVLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
VTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTS
VVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 176)

10

Тяжелая цепь A11B1_7H12

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCTGSGIDFSSSYWIC
WVRQAPGKGLEWIACIDGSDGNTYYASWARGRFTISKTSSTTVTLQMASLTA
DATYFCTRDLRLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSSSTVTLGCLVK
15 GYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHP
ATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPVTCVVV
DVSQDDPEVQFTWYINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKE
FKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFY
PSDISVEWEKNGKAEDNYKTPTVLDS DGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSV
20 MHEALHNHYTQKSISRSPGK* (SEQ ID NO: 177)

Легкая цепь A11B1_7H12

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCADIVLTQTPASVSAAVGGTVTINCQASQNVYSNN
ALAWHQKPGQRPNLLIYKASTLASGVPSRFKGS GSGTQFTLTISDVQCDDAATYYC
25 LGEFSCSSGDCFVFGGGTEVVVKGDPVAPTVLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPD
VTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGT
TSVVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 178)

Тяжелая цепь A11B1_7G12

30 METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCMASGIDFSSGYGMWW
VRQAPGKGLEIYGYIDTGDNTYYANWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTAY
FCAKGGIDLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSSSTVTLGCLVKGYLPEPV
TVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKVDKT
VAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSQDDPEVQFTW
35 YINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTI
SKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKT
TPTVLDS DGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK*
(SEQ ID NO: 179)

40 Легкая цепь A11B1_7G12

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCADIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISSYLA
WYQQKPGQRPELLIYRASTLKS GVPSPRFKGS GSGTEYTLTISDLECADAAATYYCQAY
YLSSSISYGNTFGGGTEVVVKGDPVAPTVLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
VTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTS
45 VVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 180)

Тяжелая цепь A11B1_6G4

METGLRWLLLVAVLKGVCQQLEESGGGLVKPGGTLTLTCKASGVALNPYYMYC
WVRQAPGKGLEWIAVDADSSGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLKMTSLTAADT
5 ATYFCARESVDYSSVIGYVHGTDGLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPS
STVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVVRTFPSVRQSSGLYSLSSVVSVTSSSQPV
TCNVAHPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPVTC
VVVDVSQDDPEVQFTWYINNEQVRTARPPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKE
FKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDI
10 SVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSGYSFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALH
NHYTQKSISRSPGK* (SEQ ID NO: 181)

Легкая цепь A11B1_6G4

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAIVVTQTPSSVSAAVGGTVTIKCQASQSSISNYFS
15 WYQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFKGGSGGTEFTLTISDLECAATAYYCQCTY
GRSNSNFFYGFGGGTEVVVKGDPVAPTFLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
VTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTS
VVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 182)

20 Тяжелая цепь A11B1_6F9

METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGSSFSSTYWNCWV
RQAPGKGLEWIAVINAGSGTTYASWAKGRFTVSKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYF
CTRSDGRFSSGYFNLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVK
25 GYLPEPVTVTWNSGTLTNGVVRTFPSVRQSSGLYSLSSVVSVTSSSQPVTCNVAHPATN
TKVDKTVAPSTCSKPMCPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSQDDP
EVQFTWYINNEQVRTARPPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKAL
PAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKA
EDNYKTTPTVLDSGYSFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISR
30 PGK* (SEQ ID NO: 183)

30

Легкая цепь A11B1_6F9

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTASPVSAAVGGTVTINCQSSQSVYDNNW
LAWYQQKPGQPPKLLIDDASKLTSGVSSRFKGGSGGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQ
35 GAYYSSGWYWAFGGGTEVVVKGDPVAPTFLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPD
VTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGT
TSVVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 184)

Тяжелая цепь A11B1_6C7

METGLRWLLLVAVLKGVCQQLEESGGGLVKPGGTLTLTCKASGIDFSSYYMYC
40 WVRQAPGKGLELIVCIYTSSGGTWYASWVNGRLTISRSTSLNTVDLKMTSLTAADTA
TYFCARGVYSGSSDYPTRLDLWGQGLVTVSLGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTL
GCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVVRTFPSVRQSSGLYSLSSVVSVTSSSQPVTCNVA
HPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDV
45 SQDDPEVQFTWYINNEQVRTARPPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKV
HNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWE

KNGKAEDNYKTTPTVLDSGSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQ
KSISRSPGK* (SEQ ID NO: 185)

Легкая цепь A11B1_6C7

5 MDTSTSTALLGLLLLWLTGARCAIEMTQSPPLSASVGETVVRIRCLASEDIYSGISWYQ
QKPEKPPTLLISGASNLESGVPPRFSGGSGTDYTLTIGGVQAEDVATYYCLGGYSFSS
TGLTFGAGTKVEIKRDPVAPSVLLFPPSKEELTTGTATIVCVANKYFPDVTVTWEVDG
TTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSVVQSFNRG
DC* (SEQ ID NO: 186)

10

Тяжелая цепь A11B1_6B6

METGLRWLLLVAVLKGVCQHLVESGGGLVKPGASLTLTCTASGFSFTTGYHMC
WVRQAPGKGLEWIAFCGVYTTTYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTAT
YFCARISAEDGGDLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGYL
15 PEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKV
DKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQDDPEVQ
FTWYINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPI
EKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDN
YKTTPTVLDSGSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK
20 * (SEQ ID NO: 187)

Легкая цепь A11B1_6B6

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMVTQTPASVEAAVGGTVTITCQASQSSISNYFSW
YQQKPGQPPKLLIYRASTLASGVPSRFSGSGSQFTLTISDLECADSATYACQCTYGS
25 SSTGFGFGGGTEVVVKGDPVAPTFLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWE
VDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSVVQSF
NRGDC* (SEQ ID NO: 188)

Тяжелая цепь A11B1_5F7

30 METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGFSFSSYFWICWV
RQAPGKGLEWSACIYGDSSGSSYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATY
FCASYGSSSYYSNLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGY
LPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTK
VDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQDDPEV
35 QFTWYINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPA
PIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAED
NYKTTPTVLDSGSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPG
K* (SEQ ID NO: 189)

Легкая цепь A11B1_5F7

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAICDPVMTQTPSSTSAAVGGTVTISCQSSQSVYNNNYL
AWYQQKPGQPPKRLIYESSKLASGVPSRFRGSGSGAQFTLTISDLECDAAATYYCLGA
YYTTLDFFGGTEVVVRGDPVAPTFLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWE
VDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSVVQSF
45 NRGDC* (SEQ ID NO: 190)

Тяжелая цепь A11B1_5D7

METGLRWLLLVAVLKGVCQEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCKASGFDFSSNAMCW
VRQAPGKGLEWCIYNGDGSTYYASWVNGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATY
5 FCARGLSNWNRDNLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGY
LPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTK
VDKTVAPSTCSKPMCPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSQDDPEV
QFTWYINNEQVRTARPPLEQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPA
PIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAED
10 NYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPG
K* (SEQ ID NO: 191)

Легкая цепь A11B1_5D7

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTPSSVSAAVGGTATINCQASQSLYSPKNL
15 AWYQQTPGQPPKLLIYSASKLASGVPSRFKGSSTQFTLTISGVQCDDAAIYYCQGE
FSCTTAACFAFGGGTEVVVKGDPVAPTFLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
VTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTS
VVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 192)

20 Тяжелая цепь A11B1_5A7

METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGGLVQPEGSLTLACTASGFSFSSYYYICWVR
QAPGTGLEWIGCINTGSDDTHYASWLKGRFTFSKASSTTLTLQMTSLTAADTATYFC
ARSSGSSDDAYDLWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGYL
PEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKV
25 DKTVPSTCSKPMCPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSQDDPEVQ
FTWYINNEQVRTARPPLEQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPI
EKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDN
YKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK
* (SEQ ID NO: 193)

30

Легкая цепь A11B1_5A7

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVSEPVGGAVTIKCQASQSIGSNLA
WYQHKPGQPPKLLIYFASSLASGVSSRFKGGRSQTQFTLTISDLECAATYYCHCTY
YPLSYVTFGGGTEVVVKGDPVAPTFLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTW
35 EVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSVVQS
FNRGDC* (SEQ ID NO: 194)

Тяжелая цепь A11B1_4E1

METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGDLVKPGTSLTLSCASGFSFGSYYMYMCWV
40 RQAPGKGLEWICIDVGSSGDTYYASWVNGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATY
FCARDDTAAGGFNLELWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLV
KGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPAT
NTKVDKTVAPSTCSKPMCPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSQD
DPEVQFTWYINNEQVRTARPPLEQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNK
45 ALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNG

KAEDNYKTTPTVLDS DGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSIS
RSPGK* (SEQ ID NO: 195)

Легкая цепь A11B1_4E1

5 MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAFELTQTPSSVSEPVGGTVTIKCQASQSIYSYFSWY
QQKPGQPPKRLIYQASTLASGVPSRFKGS GSGTDFTLTISDLECADAAATYYCQNNYGR
GSGSYFFGFGGGTEVVVKGDPVAPT VLIFFPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVT
WEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN SHKEYTCKVTQGTTSVV
QSFNRGDC* (SEQ ID NO: 196)

10

Тяжелая цепь A11B1_3H9

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGIDFSSGYGMWW
VRQAPGKGLEIYGYIDTGS GSTYYANWAKGRFTISKTSSTMVTLQMTSLTVADTATY
FCAKGGIDLWGPGLTVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPV
15 TVTWN SGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKVDKT
VAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTP E VTCVVVDVSQDDPEVQFTW
YINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTI
SKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKT
TPTVLDS DGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK*
20 (SEQ ID NO: 197)

Легкая цепь A11B1_3H9

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCA DIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSIS SYLA
WYQQKPGQRPKLLIYRASTLASGVPSRFKGS GSGTDYTLISDLECADAAATYYCHTY
25 YLSSSISYGNTFGGGTEVVVKGDPVAPT VLIFFPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
VTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN SHKEYTCKVTQGTT S
VVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 198)

Тяжелая цепь A11B1_3G2

30 METGLRWLLLVAVLKGVQCQE QLEESGGDLVKPEGSLTLTCKASGFSFSSIYWICWV
RQAPGKGLEWIACTTVVKSGRYYANWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTAT
YFCAREFVDGGGSSGRDLWGPGLTVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCL
VKGYLPEPVTVTWN SGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPA
TNTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTP E VTCVVVDVSQD
35 DPEVQFTWYINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNK
ALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNG
KAEDNYKTTPTVLDS DGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSIS
RSPGK* (SEQ ID NO: 199)

Легкая цепь A11B1_3G2

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCA YDMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISRDL S
WYQQKPGQPPKRLIYKASTLASGVPSRFKGS GSGTDFTLTISDLECADAAATYYCQQG
YSSIDVDNDFGGGTEVVVKGDPVAPT VLIFFPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTV
TWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN SHKEYTCKVTQGTT S V
45 VQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 200)

Тяжелая цепь A11B1_3B1

METGLRWLLLVAVLKGVCQEQLEESGGGLVKPEGSLTLTCKASGFDLSSGYDMC
WVRQAPGKGLEWIACIYADYSGSTYYASWVNGRFTISSSTSLNTVDLKMTSLTAADT
5 ATYFCARGATGNGGGYGYFNLWGPGLTLTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTL
GCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVA
HPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SQDDPEVQFTWYINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKV
HNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWE
10 KNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQ
KSISRSPGK* (SEQ ID NO: 201)

Легкая цепь A11B1_3B1

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAIVMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASQNINSGLA
15 WYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGVSSRFKGSMSGTEFTLTISDLECAATYYCQTY
YSSSSDNAFGGGTEVVVKGDPVAPTVLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
TWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSV
VQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 202)

20 Тяжелая цепь A11B1_2D3

METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFSSSYWICWVR
QAPGKGLEWIACIYGGSSGNIAYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFC
ARDIPSDAFTLDLWGPGLTLTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGYLP
EPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKV
25 DKTVAPSTCSKPMCPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQDDPEVQ
FTWYINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPI
EKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDN
YKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK
* (SEQ ID NO: 203)

30

Легкая цепь A11B1_2D3

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTPSSVSAAVGSTVTINCQASQSVYKDNLL
AWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGVPSRFKGSMSGTQFTLTISGVQCEDAATYYCQG
EFSCGSADCIAFGGGTEVVVKGDPVAPTVLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVT
35 VTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTT
VVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 204)

Тяжелая цепь A11B1_2A7

METGLRWLLLVAVLKGVCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCKGSGIDFSSGYGMWW
40 VRQAPGKGLEIYGYIDTGYGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTATY
FCAKGGAILDWGPGLTLTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGYLPEPV
TVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKVDKT
VAPSTCSKPMCPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQDDPEVQFTW
YINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTI
45 SKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKT

TPTVLDS DGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK*
(SEQ ID NO: 205)

Легкая цепь A11B1_2A7

5 MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPASTSAAVGGT VTINCQSSQSVYRSNWL
AWYQQKPGQP KLLIYDVFN LASGVPSRFK GSGSGTQFTLTISGVQCADAATYYCQG
SYSSGNWYSAFGGGTEVVVKGDPVAPT VLIFFPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDV
TVTWEVDGTTQT TGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN SHKEYTCKVTQGT
10 SVVQSFNRGDC* (SEQ ID NO: 206)

Последовательности человеческих МАТ

Последовательности переменных областей тяжелых цепей и легких цепей

2004_04_B03

FR1 тяжелой цепи	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAAS (SEQ ID NO: 208)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSNYG (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MNWVRQAPGKGLEWVSY (SEQ ID NO: 210)
CDR2 тяжелой цепи	ISSSGSTV (SEQ ID NO: 211)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS (SEQ ID NO: 212)
CDR3 тяжелой цепи	GQLDTSDAFDI (SEQ ID NO: 213)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV3-48
FR1 легкой цепи	DIEMTQSPSSPSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 215)
CDR1 легкой цепи	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
FR2 легкой цепи	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
CDR2 легкой цепи	AAS (SEQ ID NO: 218)
FR3 легкой цепи	SLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 219)
CDR3 легкой цепи	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 220)
FR4 легкой цепи	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 221)
Сегмент гена V легкой цепи	IGKV1-39;IGKV1D-39
Локус легкой цепи	Каппа

15 2004_05_A06

FR1 тяжелой цепи	EVQLLES GGGVVQSGRSLRVSCAAS (SEQ ID NO: 222)
CDR1 тяжелой цепи	GFSFSSYG (SEQ ID NO: 223)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGKGLEWVSY (SEQ ID NO: 224)
CDR2 тяжелой цепи	ISSSGSTI (SEQ ID NO: 225)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDN AENSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 226)
CDR3 тяжелой цепи	DLGHFDSGSSYFDY (SEQ ID NO: 213)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV3-48
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
CDR1 легкой цепи	QGISNY (SEQ ID NO: 228)
FR2 легкой цепи	LAWYQQKPGKVPKLLIY (SEQ ID NO: 229)
CDR2 легкой цепи	AAS (SEQ ID NO: 218)
FR3 легкой цепи	TLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 230)

CDR3 легкой цепи	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 220)
FR4 легкой цепи	FGGGTKVEVK (SEQ ID NO: 231)
Сегмент гена V легкой цепи	IGKV1-27
Локус легкой цепи	Каппа

2004_04_C12

FR1 тяжелой цепи	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 232)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSNYG (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MNWVRQAPGKGLEWVSY (SEQ ID NO: 210)
CDR2 тяжелой цепи	ISSSSSTI (SEQ ID NO: 233)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS (SEQ ID NO: 212)
CDR3 тяжелой цепи	GQXDXSDAFDI (SEQ ID NO: 234)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV3OR16-8
FR1 легкой цепи	DIEMTQSPSSPSASVGDRVITICRAS (SEQ ID NO: 215)
CDR1 легкой цепи	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
FR2 легкой цепи	LNXYQQKPGKAPKLLXY (SEQ ID NO: 235)
CDR2 легкой цепи	XAS (SEQ ID NO: 236)
FR3 легкой цепи	SLQSGVPSRFGSGSGTDFLTISLQPEDXATYYC (SEQ ID NO: 237)
CDR3 легкой цепи	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 220)
FR4 легкой цепи	FGGGXKXEIK (SEQ ID NO: 238)
Сегмент гена V легкой цепи	IGKV1-39; IGKVID-39
Локус легкой цепи	Каппа

2002_02_B07

FR1 тяжелой цепи	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 232)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSTYG (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGKGLEWVSY (SEQ ID NO: 224)
CDR2 тяжелой цепи	ISSSGSTI (SEQ ID NO: 225)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFAISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTALYYCAK (SEQ ID NO: 239)
CDR3 тяжелой цепи	ATRYDILTGYSDDVDYFDY (SEQ ID NO: 240)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV3-48
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRAS (SEQ ID NO: 227)
CDR1 легкой цепи	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
FR2 легкой цепи	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
CDR2 легкой цепи	AAS (SEQ ID NO: 218)
FR3 легкой цепи	SLQSGVPSRFGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 219)
CDR3 легкой цепи	HQSYSTPYT (SEQ ID NO: 241)
FR4 легкой цепи	FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 242)
Сегмент гена V легкой цепи	IGKV1-39; IGKVID-39
Локус легкой цепи	каппа

5

2004_05_B04

FR1 тяжелой цепи	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 243)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYW (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MSWVRQAPGKGLEWVAN (SEQ ID NO: 244)
CDR2 тяжелой цепи	IKQDGSEK (SEQ ID NO: 245)

FR3 тяжелой цепи	YYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 246)
CDR3 тяжелой цепи	VTSPHAFDI (SEQ ID NO: 247)
FR4 тяжелой цепи	WGRGTLTVSS (SEQ ID NO: 248)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV3-7
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSAMSASVGDRVITICRAS (SEQ ID NO: 249)
CDR1 легкой цепи	QGISNY (SEQ ID NO: 228)
FR2 легкой цепи	LAWFQQKPGKVPKRLIY (SEQ ID NO: 250)
CDR2 легкой цепи	AAS (SEQ ID NO: 218)
FR3 легкой цепи	SLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 219)
CDR3 легкой цепи	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 220)
FR4 легкой цепи	FGGGTKVEVK (SEQ ID NO: 231)
Сегмент гена V легкой цепи	IGKV1-39; IGKV1D-17; IGKV1D-39
Локус легкой цепи	Каппа

2003 03 E12

FR1 тяжелой цепи	QVQLVESGGGVVPRPGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 251)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFDDYG (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MSWVRQAPGKGLEWVSG (SEQ ID NO: 252)
CDR2 тяжелой цепи	INWNGGST (SEQ ID NO: 253)
FR3 тяжелой цепи	GYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRGEDTAVYYCVT (SEQ ID NO: 254)
CDR3 тяжелой цепи	QGSAFDI (SEQ ID NO: 255)
FR4 тяжелой цепи	WGRGTLTVSS (SEQ ID NO: 248)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV3-20
FR1 легкой цепи	SYELTQPPSLVSPGQTARITCSGD (SEQ ID NO: 256)
CDR1 легкой цепи	ALAKQY (SEQ ID NO: 257)
FR2 легкой цепи	AYWYQQTPGQAPVLVIY (SEQ ID NO: 258)
CDR2 легкой цепи	KDT (SEQ ID NO: 259)
FR3 легкой цепи	ERPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEVYYC (SEQ ID NO: 260)
CDR3 легкой цепи	QSTDSSGTYQV (SEQ ID NO: 261)
FR4 легкой цепи	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 262)
Сегмент гена V легкой цепи	IGLV3-25
Локус легкой цепи	Лямбда

1994 01 C07

FR1 тяжелой цепи	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKAS (SEQ ID NO: 263)
CDR1 тяжелой цепи	GYTFTSYG (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	ISWVRQAPGQGLEWMGW (SEQ ID NO: 264)
CDR2 тяжелой цепи	ISAYNGNT (SEQ ID NO: 265)
FR3 тяжелой цепи	NYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAAYYCAR (SEQ ID NO: 266)
CDR3 тяжелой цепи	VTGITGTTIDP (SEQ ID NO: 267)
FR4 тяжелой цепи	WGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 268)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV1-18
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRAS (SEQ ID NO: 227)
CDR1 легкой цепи	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
FR2 легкой цепи	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
CDR2 легкой цепи	DAS (SEQ ID NO: 269)
FR3 легкой цепи	SLESGVPSRFSGSGTEFTLTISSLQPDFAVYYC (SEQ ID NO: 270)

CDR3 легкой цепи	QQYNNWPQT (SEQ ID NO: 271)
FR4 легкой цепи	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 272)
Сегмент гена V легкой цепи	IGKV1-13; IGKVID-13
Локус легкой цепи	Каппа

1995_01_G07

FR1 тяжелой цепи	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 273)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MSWVRQAPGKGLEWVSA (SEQ ID NO: 274)
CDR2 тяжелой цепи	ISGSGGST (SEQ ID NO: 275)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 276)
CDR3 тяжелой цепи	DYGGYDGVYFDY (SEQ ID NO: 277)
FR4 тяжелой цепи	WGRGTLTVSS (SEQ ID NO: 248)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV3-23
FR1 легкой цепи	SYELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD (SEQ ID NO: 278)
CDR1 легкой цепи	SLRSYY (SEQ ID NO: 279)
FR2 легкой цепи	ASWYQQKPGQAPVLVIY (SEQ ID NO: 280)
CDR2 легкой цепи	GKN (SEQ ID NO: 281)
FR3 легкой цепи	NRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYC (SEQ ID NO: 282)
CDR3 легкой цепи	NSRDSSGNHVV (SEQ ID NO: 283)
FR4 легкой цепи	FGGGTKVTVL (SEQ ID NO: 284)
Сегмент гена V легкой цепи	IGLV3-19
Локус легкой цепи	лямбда

1995_01_G05

FR1 тяжелой цепи	EVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 285)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGKGLEWVAV (SEQ ID NO: 286)
CDR2 тяжелой цепи	ISYDGSNK (SEQ ID NO: 287)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFAISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 288)
CDR3 тяжелой цепи	DRDVGPTYYYYGMDV (SEQ ID NO: 289)
FR4 тяжелой цепи	WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 268)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV3-30
FR1 легкой цепи	SYELTQPPSLVSPGQTARITCSGH (SEQ ID NO: 290)
CDR1 легкой цепи	ALPKQY (SEQ ID NO: 291)
FR2 легкой цепи	AYWYQQTPGQAPVLVIY (SEQ ID NO: 258)
CDR2 легкой цепи	KDT (SEQ ID NO: 259)
FR3 легкой цепи	ERPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC (SEQ ID NO: 292)
CDR3 легкой цепи	QSADSSGPYQV (SEQ ID NO: 293)
FR4 легкой цепи	FGGGTQLTVL (SEQ ID NO: 294)
Сегмент гена V легкой цепи	IGLV3-25
Локус легкой цепи	лямбда

5

2004_03_G10

FR1 тяжелой цепи	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 232)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MSWVRQAPGKGLEWVSA (SEQ ID NO: 274)
CDR2 тяжелой цепи	ISGSGGST (SEQ ID NO: 275)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK (SEQ ID NO: 233)

	295)
CDR3 тяжелой цепи	DREYIAVAADY (SEQ ID NO: 296)
FR4 тяжелой цепи	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 297)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV3-23
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDITISITCRAS (SEQ ID NO: 298)
CDR1 легкой цепи	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
FR2 легкой цепи	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
CDR2 легкой цепи	AAS (SEQ ID NO: 218)
FR3 легкой цепи	SLQSGVPSRFSGSGSRTDFTLTISVQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 299)
CDR3 легкой цепи	QQSYSTPFT (SEQ ID NO: 300)
FR4 легкой цепи	FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 301)
Сегмент гена V легкой цепи	IGKV1-39; IGKVID-39
Локус легкой цепи	Каппа

2002_02_B05

FR1 тяжелой цепи	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 232)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSTYG (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGKGLEWVSY (SEQ ID NO: 224)
CDR2 тяжелой цепи	ISSSGSTI (SEQ ID NO: 225)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFAISRDNANTLYLQMNSLRAEDTALYYCAK (SEQ ID NO: 239)
CDR3 тяжелой цепи	ATRYDILTGYSDDGVDYFDY (SEQ ID NO: 240)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV3-48
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
CDR1 легкой цепи	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
FR2 легкой цепи	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
CDR2 легкой цепи	AAS (SEQ ID NO: 218)
FR3 легкой цепи	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 219)
CDR3 легкой цепи	QQSYSTPFT (SEQ ID NO: 300)
FR4 легкой цепи	FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 301)
Сегмент гена V легкой цепи	IGKV1-39; IGKVID-39
Локус легкой цепи	каппа

2003_03_F05

FR1 тяжелой цепи	EVQLVESGAEVKKGASVKVSCAS (SEQ ID NO: 302)
CDR1 тяжелой цепи	GYTFTRY (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGQGLEWMGI (SEQ ID NO: 303)
CDR2 тяжелой цепи	INPSGGST (SEQ ID NO: 304)
FR3 тяжелой цепи	IYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAR (SEQ ID NO: 305)
CDR3 тяжелой цепи	SLRDGYNYIGSLGY (SEQ ID NO: 306)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
Сегмент гена V тяжелой цепи	IGHV1-46
FR1 легкой цепи	QSELTQPPSASGTPGQRTVITSCSGS (SEQ ID NO: 307)
CDR1 легкой цепи	SSNIGSNY (SEQ ID NO: 308)
FR2 легкой цепи	VYWYQQLPGTAPKLLIY (SEQ ID NO: 309)
CDR2 легкой цепи	RNN (SEQ ID NO: 310)
FR3 легкой цепи	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIRGLQSEDEAGYYC (SEQ ID NO: 311)
CDR3 легкой цепи	AAWDDSLNGLNWV (SEQ ID NO: 207)
FR4 легкой цепи	FGGGTQLTVL (SEQ ID NO: 294)

Сегмент гена V легкой цепи	IGLV1-44; IGLV1-47
Локус легкой цепи	лямбда

1994_01_A07

FR1 тяжелой цепи	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 243)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFDDYA (SEQ ID NO: 312)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGKGLEWVSG (SEQ ID NO: 313)
CDR2 тяжелой цепи	ISWNSGST (SEQ ID NO: 314)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAG (SEQ ID NO: 315)
CDR3 тяжелой цепи	GSRRYDSSGYDADFY (SEQ ID NO: 316)
FR4 тяжелой цепи	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 297)
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
CDR1 легкой цепи	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
FR2 легкой цепи	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
CDR2 легкой цепи	DAS (SEQ ID NO: 269)
FR3 легкой цепи	NLETGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 317)
CDR3 легкой цепи	QQSYHTPYT (SEQ ID NO: 318)
FR4 легкой цепи	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 272)
Локус легкой цепи	каппа

1994_01_A09

FR1 тяжелой цепи	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCAS (SEQ ID NO: 319)
CDR1 тяжелой цепи	GGTFSSYA (SEQ ID NO: 320)
FR2 тяжелой цепи	ISWVRQAPGQGLEWMGR (SEQ ID NO: 321)
CDR2 тяжелой цепи	IIPILGIA (SEQ ID NO: 322)
FR3 тяжелой цепи	NYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR (SEQ ID NO: 323)
CDR3 тяжелой цепи	DINRYNWNFRAFDI (SEQ ID NO: 324)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
FR1 легкой цепи	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS (SEQ ID NO: 435)
CDR1 легкой цепи	QSVLYSSNNKNY (SEQ ID NO: 325)
FR2 легкой цепи	LAWYQQKPRQPKLLIY (SEQ ID NO: 326)
CDR2 легкой цепи	WAS (SEQ ID NO: 327)
FR3 легкой цепи	TRESGVPDRFSGNGSGTDFLTISSLQAEDVAAYYC (SEQ ID NO: 328)
CDR3 легкой цепи	QQHYSTPLT (SEQ ID NO: 329)
FR4 легкой цепи	FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 301)
Локус легкой цепи	Каппа

5

1994_01_D12

FR1 тяжелой цепи	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCAS (SEQ ID NO: 330)
CDR1 тяжелой цепи	GYTFTSYG (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	ISWVRQAPGQGLEWMGW (SEQ ID NO: 264)
CDR2 тяжелой цепи	ISAYNGNT (SEQ ID NO: 265)
FR3 тяжелой цепи	NYAQKLQGRVTMTNTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 331)
CDR3 тяжелой цепи	VTGITGTTIDP (SEQ ID NO: 267)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
CDR1 легкой цепи	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
FR2 легкой цепи	LNWYRQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 332)
CDR2 легкой цепи	AAS (SEQ ID NO: 218)
FR3 легкой цепи	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDAATYYC (SEQ ID NO: 333)
CDR3 легкой цепи	QQYDSQSGT (SEQ ID NO: 334)
FR4 легкой цепи	FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 242)
Локус легкой цепи	каппа

1995_01_F05

FR1 тяжелой цепи	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 335)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGKGLEWVAV (SEQ ID NO: 286)
CDR2 тяжелой цепи	ISYDGVKK (SEQ ID NO: 336)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDNKSTLYLQMNSLRVDDTAVYYCAK (SEQ ID NO: 337)
CDR3 тяжелой цепи	DLGWQNDY (SEQ ID NO: 338)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
FR1 легкой цепи	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGT DLGWQNDY (SEQ ID NO: 339)
CDR1 легкой цепи	SSDVGGHNY (SEQ ID NO: 340)
FR2 легкой цепи	VSWYQQHPGKAPKLMYI (SEQ ID NO: 341)
CDR2 легкой цепи	DVS (SEQ ID NO: 342)
FR3 легкой цепи	NRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC (SEQ ID NO: 343)
CDR3 легкой цепи	SSYTSSSPWV (SEQ ID NO: 344)
FR4 легкой цепи	FGGGTKLTVLG (SEQ ID NO: 345)
Локус легкой цепи	лямбда

1995_01_F09

FR1 тяжелой цепи	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 346)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MSWVRQAPGKGLEWVSA (SEQ ID NO: 274)
CDR2 тяжелой цепи	ISGSGGST (SEQ ID NO: 275)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDNKSNALYLMNSLRAEDTAVYYCRG (SEQ ID NO: 347)
CDR3 тяжелой цепи	YCSSTSCYGRRGAFDI (SEQ ID NO: 348)
FR4 тяжелой цепи	SGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 349)
FR1 легкой цепи	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGR (SEQ ID NO: 350)
CDR1 легкой цепи	NSNIGSNN (SEQ ID NO: 351)
FR2 легкой цепи	VNWWYQHLPGTAPKLLIY (SEQ ID NO: 352)
CDR2 легкой цепи	SNN (SEQ ID NO: 353)
FR3 легкой цепи	QRPSGVPDRFSASKSGTSASLAISGLQSEDEADYYC (SEQ ID NO: 354)
CDR3 легкой цепи	AAWDDRMNGPV (SEQ ID NO: 355)
FR4 легкой цепи	IGGGTKVTVLG (SEQ ID NO: 356)
Локус легкой цепи	лямбда

5

1996_01_H07

FR1 тяжелой цепи	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 243)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYW (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPAKGLVWVSR (SEQ ID NO: 357)
CDR2 тяжелой цепи	INSDGSST (SEQ ID NO: 358)
FR3 тяжелой цепи	SYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 359)
CDR3 тяжелой цепи	DFWSGRPYYYYMDV (SEQ ID NO: 360)
FR4 тяжелой цепи	WGQGTTTVTVSS (SEQ ID NO: 297)
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
CDR1 легкой цепи	QDIGDD (SEQ ID NO: 361)
FR2 легкой цепи	LAWFQQKPGKAPKRLIY (SEQ ID NO: 362)
CDR2 легкой цепи	AAS (SEQ ID NO: 218)
FR3 легкой цепи	TLQGGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 363)
CDR3 легкой цепи	QQSYSTPRT (SEQ ID NO: 364)
FR4 легкой цепи	FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 301)
Локус легкой цепи	Каппа

1997_02_B01

FR1 тяжелой цепи	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 335)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGKGLEWVAV (SEQ ID NO: 286)
CDR2 тяжелой цепи	ISYDGSNK (SEQ ID NO: 287)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSRRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 365)
CDR3 тяжелой цепи	WGIVAARPNYYYGMDV (SEQ ID NO: 366)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
FR1 легкой цепи	QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGT (SEQ ID NO: 367)
CDR1 легкой цепи	SSDVGGYNY (SEQ ID NO: 368)
FR2 легкой цепи	VSWYQQHPGKAPKLLMIY (SEQ ID NO: 341)
CDR2 легкой цепи	DVS (SEQ ID NO: 342)
FR3 легкой цепи	KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYHC (SEQ ID NO: 368)
CDR3 легкой цепи	SSYANNSPWV (SEQ ID NO: 369)
FR4 легкой цепи	FGGGTKVTVLG (SEQ ID NO: 370)
Локус легкой цепи	Лямбда

2002_02_E01

FR1 тяжелой цепи	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSCAS (SEQ ID NO: 371)
CDR1 тяжелой цепи	GYTFTSYG (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	ISWVRQAPGQGLEWMGW (SEQ ID NO: 264)
CDR2 тяжелой цепи	ISAYNGNT (SEQ ID NO: 265)
FR3 тяжелой цепи	NYAQLKQGRVTMTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 372)
CDR3 тяжелой цепи	VTGITGTTIDP (SEQ ID NO: 267)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS (SEQ ID NO: 373)
CDR1 легкой цепи	QDISNY (SEQ ID NO: 374)
FR2 легкой цепи	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
CDR2 легкой цепи	DAS (SEQ ID NO: 269)
FR3 легкой цепи	NLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYC (SEQ ID NO: 375)
CDR3 легкой цепи	QQYANLPLT (SEQ ID NO: 376)
FR4 легкой цепи	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 221)
Локус легкой цепи	каппа

5

2002_02_G11

FR1 тяжелой цепи	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 346)
CDR1 тяжелой цепи	GFTVSSNY (SEQ ID NO: 377)
FR2 тяжелой цепи	MSWVRQAPGKGLEWVSV (SEQ ID NO: 378)
CDR2 тяжелой цепи	IYSGGST (SEQ ID NO: 379)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 276)
CDR3 тяжелой цепи	GGLTGDDAFDI (SEQ ID NO: 380)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
CDR1 легкой цепи	QSISSF (SEQ ID NO: 381)
FR2 легкой цепи	LNWYQQKPGTAPKLLIY (SEQ ID NO: 382)
CDR2 легкой цепи	TTS (SEQ ID NO: 383)
FR3 легкой цепи	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 219)
CDR3 легкой цепи	QQGNSLPLT (SEQ ID NO: 384)
FR4 легкой цепи	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 221)
Локус легкой цепи	каппа

2003_03_A09

FR1 тяжелой цепи	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 208)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGKGLEWVAV (SEQ ID NO: 286)
CDR2 тяжелой цепи	ISYDGSNK (SEQ ID NO: 287)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 276)
CDR3 тяжелой цепи	DKELSY (SEQ ID NO: 385)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
FR1 легкой цепи	QSGLTQPASVSGSPGQSITISCTGT (SEQ ID NO: 386)
CDR1 легкой цепи	SSDVGGYNY (SEQ ID NO: 368)
FR2 легкой цепи	VSWYQQHPGKAPKLLMIY (SEQ ID NO: 341)
CDR2 легкой цепи	EVS (SEQ ID NO: 387)
FR3 легкой цепи	NRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC (SEQ ID NO: 388)
CDR3 легкой цепи	SSYTSSSPWV (SEQ ID NO: 344)
FR4 легкой цепи	FGGGTKLTVLG (SEQ ID NO: 345)
Локус легкой цепи	лямбда

2003_04_D03

FR1 тяжелой цепи	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 208)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSNYG (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MNWVRQAPGKGLEWVSY (SEQ ID NO: 210)
CDR2 тяжелой цепи	ISSSSTI (SEQ ID NO: 233)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRDED TAVYYCAS (SEQ ID NO: 212)
CDR3 тяжелой цепи	GQLDTSDAFDI (SEQ ID NO: 213)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 297)
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
CDR1 легкой цепи	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
FR2 легкой цепи	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
CDR2 легкой цепи	KTS (SEQ ID NO: 389)
FR3 легкой цепи	NLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 390)
CDR3 легкой цепи	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 220)
FR4 легкой цепи	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 221)
Локус легкой цепи	каппа

5

2004_04_F01

FR1 тяжелой цепи	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 346)
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	MSWVRQAPAKGLEWVSA (SEQ ID NO: 391)
CDR2 тяжелой цепи	ISGSGGST (SEQ ID NO: 275)
FR3 тяжелой цепи	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK (SEQ ID NO: 295)
CDR3 тяжелой цепи	DRPYSYGKNDAFDI (SEQ ID NO: 392)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 297)
FR1 легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS (SEQ ID NO: 373)
CDR1 легкой цепи	QDVSNY (SEQ ID NO: 393)
FR2 легкой цепи	LNWYRQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 332)
CDR2 легкой цепи	AAS (SEQ ID NO: 218)
FR3 легкой цепи	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 219)
CDR3 легкой цепи	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 220)
FR4 легкой цепи	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 394)
Локус легкой цепи	каппа

2005_05_E05

FR1 тяжелой цепи	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS (SEQ ID NO: 395)
CDR1 тяжелой цепи	GYTFTSY Y (SEQ ID NO: 396)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGQGLEWMGI (SEQ ID NO: 303)
CDR2 тяжелой цепи	INPSGGST (SEQ ID NO: 304)
FR3 тяжелой цепи	SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 397)
CDR3 тяжелой цепи	SPWLITFGGVAMGY (SEQ ID NO: 402)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
FR1 легкой цепи	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGS (SEQ ID NO: 403)
CDR1 легкой цепи	SSNIGSNY (SEQ ID NO: 308)
FR2 легкой цепи	VYWYQQLPGTAPKLLIY (SEQ ID NO: 309)
CDR2 легкой цепи	RNN (SEQ ID NO: 310)
FR3 легкой цепи	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC (SEQ ID NO: 404)
CDR3 легкой цепи	AAWDDSLSGVV (SEQ ID NO: 405)
FR4 легкой цепи	FGGGTQLTVLG (SEQ ID NO: 406)
Локус легкой цепи	лямбда

1994_01_D04

FR1 тяжелой цепи	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSCAS (SEQ ID NO: 371)
CDR1 тяжелой цепи	GYTFTSYG (SEQ ID NO: 209)
FR2 тяжелой цепи	ISWVRQAPGQGLEWMGW (SEQ ID NO: 264)
CDR2 тяжелой цепи	ISAYNGNT (SEQ ID NO: 265)
FR3 тяжелой цепи	NYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 372)
CDR3 тяжелой цепи	VTGITGTTIDP (SEQ ID NO: 267)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
FR1 легкой цепи	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 407)
CDR1 легкой цепи	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
FR2 легкой цепи	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
CDR2 легкой цепи	DAS (SEQ ID NO: 269)
FR3 легкой цепи	NLETGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 317)
CDR3 легкой цепи	QQFNNTPLT (SEQ ID NO: 408)
FR4 легкой цепи	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 394)
Локус легкой цепи	каппа

5

1997_02_B03

FR1 тяжелой цепи	QVQLVESGAEVKKPGASVKVSCAS (SEQ ID NO: 409)
CDR1 тяжелой цепи	GYTFTSY Y (SEQ ID NO: 396)
FR2 тяжелой цепи	MHWVRQAPGQGLEWMGI (SEQ ID NO: 303)
CDR2 тяжелой цепи	INPSGGST (SEQ ID NO: 304)
FR3 тяжелой цепи	SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 397)
CDR3 тяжелой цепи	AGGYYYYYMDV (SEQ ID NO: 398)
FR4 тяжелой цепи	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
FR1 легкой цепи	QSGLTQPPSASGTPGQRVTISCSGS (SEQ ID NO: 399)
CDR1 легкой цепи	GPNIGNNY (SEQ ID NO: 400)
FR2 легкой цепи	VYWYQQLPGTAPKLLMY (SEQ ID NO: 401)
CDR2 легкой цепи	RNN (SEQ ID NO: 310)
FR3 легкой цепи	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYC (SEQ ID NO: 410)
CDR3 легкой цепи	AAWDDSLNGYV (SEQ ID NO: 411)
FR4 легкой цепи	FGTGTKLTVLG (SEQ ID NO: 412)
Локус легкой цепи	лямбда

Последовательности гуманизированных МАт

Вариабельная область тяжелой цепи гуманизированного 79E3E3

5 QIQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDYAIGWVRQMPGKGLEWMGIINTQ
TGKPKYSPSFQGFIFSLDTSINTTYLQWSSLKASDTAIYFCTRLGTGNTKGFAY
WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 413)

Вариабельная область легкой цепи гуманизированного 79E3E3

10 DIQITQSPSSLSASLGDKVTITCRSSQSLLYSENNQDYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASN
LQSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCEQTYRYPFTFGPGTKVDIKR (SEQ
ID NO: 414)

VH 1 тяжелой цепи гуманизированного 9-G05

15 DIQITQSPSSLSASLGDKVTITCRSSQSLLYSENNQDYLAWYQQKPGKAPKLLIY
GASNLQSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCEQTYRYPFTFGPGTKVDIKR
(SEQ ID NO: 414)

*Лидерная последовательность-VH-hIgG1CH-стоп-кодон**

20 **MGWSCIIIFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFPDYNMDW**
VRQAPGQRLEWMGYINPDNGGTIYNQKFKGRVTLTVDTSASTAYMELSSLRSEDTA
VYYCARLDSSGYGYAMDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
25 **TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD**
KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO: 415)

VH 2 тяжелой цепи гуманизированного 9-G05

*Лидерная последовательность -VH-hIgG1CH-стоп-кодон**

30 **MGWSCIIIFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFPDYNDM**
DWVRQAPGQRLEWIGYINPDNGGTIYNQKFKGRVTLTVDTSASTAYMELSSLR
SEDTAVYYCARLDSSGYGYAMDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
35 **SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK**
KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY

**KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK* (SEQ ID NO: 416)**

VH_3 тяжелой цепи гуманизированного 9-G05

5 ***Лидерная последовательность-VH-hIgG1CH-стоп-кодон****

**MGWSCIIIFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPDYNM
DWVRQAPGQRLEWMGYINPDNGGTIYNQKFKGRATLTVDTASTAYMELSSLR
SEDTAVYYCARLDSSGYGYAMDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
10 TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
15 LSPGK* (SEQ ID NO: 417)**

VH_4 тяжелой цепи гуманизированного 9-G05

Лидерная последовательность-VH-hIgG1CH-стоп-кодон*

**MGWSCIIIFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPD
20 YNMDWVRQAPGQSLEWIGYINPDNGGTIYNQKFKGRATLTVDTASTAYMELS
SLRSEDTAVYYCARLDSSGYGYAMDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
25 KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPGK* (SEQ ID NO: 418)**

30 VL_1 легкой цепи гуманизированного 9-G05

Лидерная последовательность-VL-hIgKCL-стоп-кодон*

**MGWSCIIIFLVATATGVHSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDNYGISF
MHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVATY**

Вариабельная область VH_4 тяжелой цепи гуманизированного 16E10

EVQLLES GGGLVKPGGSLRLSCAVSGFSFSSSYMCWVRQAPGKGLEWVSCIG
TTRGSTYYADSAKGRFTISKDNSKNTVYLQMSSLRAEDTAVYFCARDATGYRIN
TIGLYFNLWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 425)

5

Вариабельная область VH_5 тяжелой цепи гуманизированного 16E10

QSLLES GGGLVKPGGSLRLSCAVSGFSFSSSYMCWVRQAPGKGLEWVSCIGTT
RGSTYYADSAKGRFTISKESKNTVYLQMSSLRAEDTAVYFCARDATGYRIQTIG
LYFNLWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 426)

10

Вариабельная область VH_6 тяжелой цепи гуманизированного 16E10

EVQLLES GGGLVKPGGSLRLSCAVSGFSFSSSYMCWVRQAPGKGLEWVSCIG
TTRGSTYYADSAKGRFTISKDNSKNTVYLQMSSLRAEDTAVYFCARDATGYRIQ
TIGLYFNLWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 427)

15

Вариабельная область легкой цепи 16E10

ELTQTPSSVEAAVGGTPTIKCQASQTIYSYLSWYQQKPGQPPKLLIYEASKLASG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISDLECADAAATYYCQSYHGTASTEYNTFGGGTEVVVK
(SEQ ID NO: 428)

20

Вариабельная область VL_1 легкой цепи гуманизированного
16E10

QLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQTIYSYLSWYQQKPGKPPKLLIYEASKLASGVPSR
FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQSYHGTASTEYNTFGGGTKVEIK (SEQ ID
NO: 429)

25

Вариабельная область VL_2 легкой цепи гуманизированного 16E10

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQTIYSYLSWYQQKPGKPPKLLIYEASKLAS
GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQSYHGTASTEYNTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 430)

30

Вариабельная область VL_3 легкой цепи гуманизированного 16E10

QLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQTIYSYLSWYQQKPGKPPKLLIYEASKLASG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDTATYYCQSYHGTASTEYNTFGGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 431)

5

Вариабельная область VL_4 легкой цепи гуманизированного 16E10

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQTIYSYLSWYQQKPGKPPKLLIYEASKLAS
GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDTATYYCQSYHGTASTEYNTFGGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 432)

10

Вариабельная область VL_5 легкой цепи гуманизированного 16E10

QLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQTIYSYLSWYQQKPGKPPKLLIYEASKLASG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDTATYYCQSYHGTASTEYQTFGGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 433)

15

Вариабельная область VL_6 легкой цепи гуманизированного 16E10

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQTIYSYLSWYQQKPGKPPKLLIYEASKLAS
GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDTATYYCQSYHGTASTEYQTFGGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 434).

20

Эквиваленты

25 Должно быть очевидно, что хотя изобретение описано в сочетании с его
подробным описанием, указанное выше описание предназначено для
иллюстрации и не направлено на ограничение объема изобретения, который
определяется прилагаемой формулой изобретения. Другие аспекты,
преимущества и модификации подпадают под объем указанной ниже формулы
изобретения.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело к интегрину альфа 11 бета 1 ($\alpha 11\beta 1$) или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-435.

2. Антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий последовательность CDR, входящую в любую из SEQ ID NO: 103-207, 209, 211, 213, 216, 218, 220, 223, 225, 228, 233, 234, 236, 240, 241, 245, 247, 253, 255, 257, 259, 261, 265, 267, 269, 271, 275, 277, 279, 281, 283, 287, 289, 291, 293, 296, 300, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 325, 327, 329, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 348, 351, 353, 355, 358, 360, 361, 364, 366, 368, 369, 374, 376, 377, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 387, 389, 392, 393, 396, 398, 400, 402, 405, 408, 411 или 413-435.

3. Антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее/содержащий CDR1, CDR2 и CDR3, входящие в любую из SEQ ID NO: 103-206 или 413-435.

4. Антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, содержащее/содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 103-114, 207-311 и 312-435.

5. Антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 2, содержащее/содержащий последовательность CDR, входящую в любую из SEQ ID NO: 103-114, 207, 209, 211, 213, 216, 218, 220, 223, 225, 228, 233, 234, 236, 240, 241, 245, 247, 253, 255, 257, 259, 261, 265, 267, 269, 271, 275, 277, 279, 281, 283, 287, 289, 291, 293, 296, 300, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 325, 327, 329, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 348, 351, 353, 355, 358, 360, 361, 364, 366, 368, 369, 374, 376, 377, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 387, 389, 392, 393, 396, 398, 400, 402, 405, 408, 411 или 413-435.

6. Антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 2, содержащее/содержащий одну или несколько последовательностей CDR, входящих в любую из SEQ ID NO: 103-114 или 413-434.

7. Антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 3, содержащее/содержащий CDR1, CDR2 и CDR3, входящие в любую из SEQ ID NO: 103-114 или 413-434.

8. Антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 1-7, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

9. Антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 1-8, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой гуманизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

10. Антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 1-9, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент снижает взаимодействие $\alpha 11\beta 1$ с коллагеном в экспрессирующих человеческий $\alpha 11\beta 1$ клетках.

11. Антитело к $\alpha 11\beta 1$ или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который конкурирует с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом по одному из п.п. 1-10.

12. Нуклеиновая кислота, содержащая нуклеотидную последовательность, которая кодирует антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 1-11.

13. Нуклеиновая кислота по п. 11, в которой нуклеотидная последовательность содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1-102.

14. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 12 или п. 13.

15. Клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту по п. 12 или п. 13 или вектор по п. 14.

16. Способ получения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, включающий культивирование клетки-хозяина по п. 14 в условиях, пригодных для экспрессии антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

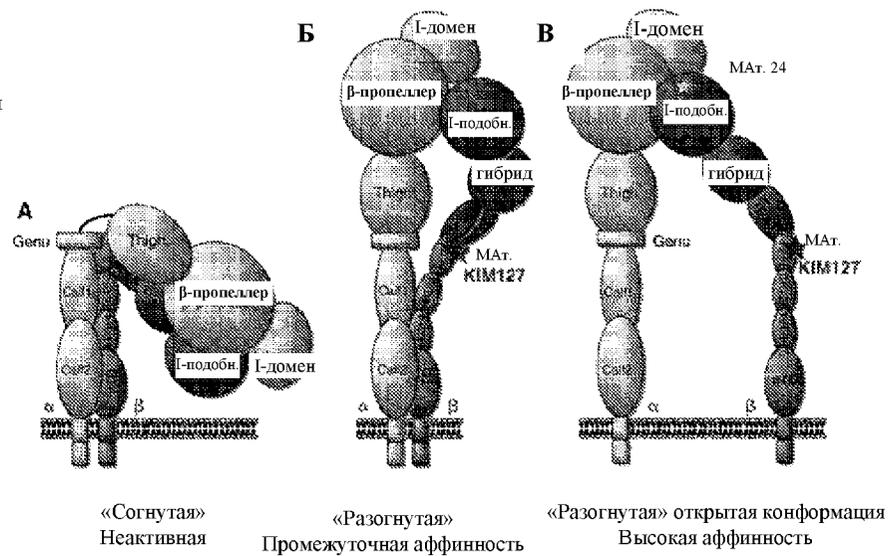
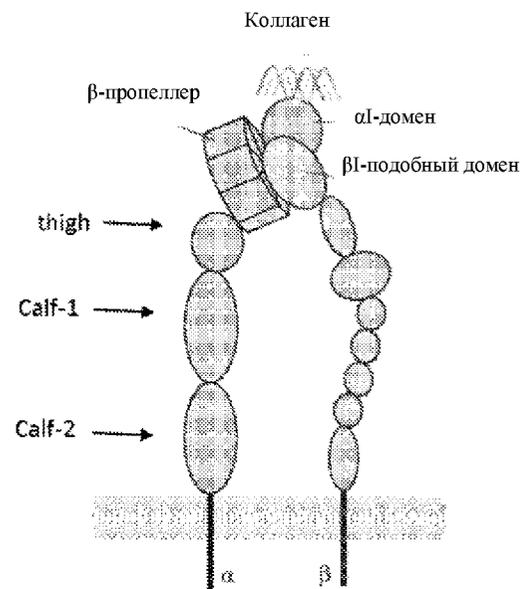
17. Способ лечения индивидуума, который имеет фиброзное нарушение или имеет риск его возникновения, где способ включает введение индивидууму в терапевтически эффективном количестве антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по одному из п.п. 1-11.

18. Способ по п. 17, в котором фиброзное нарушение представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF), хроническое заболевание почек, диабетическую кардиомиопатию, первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный цирроз (PBC), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD/NASH), болезнь Крона, язвенный колит или системный склероз.

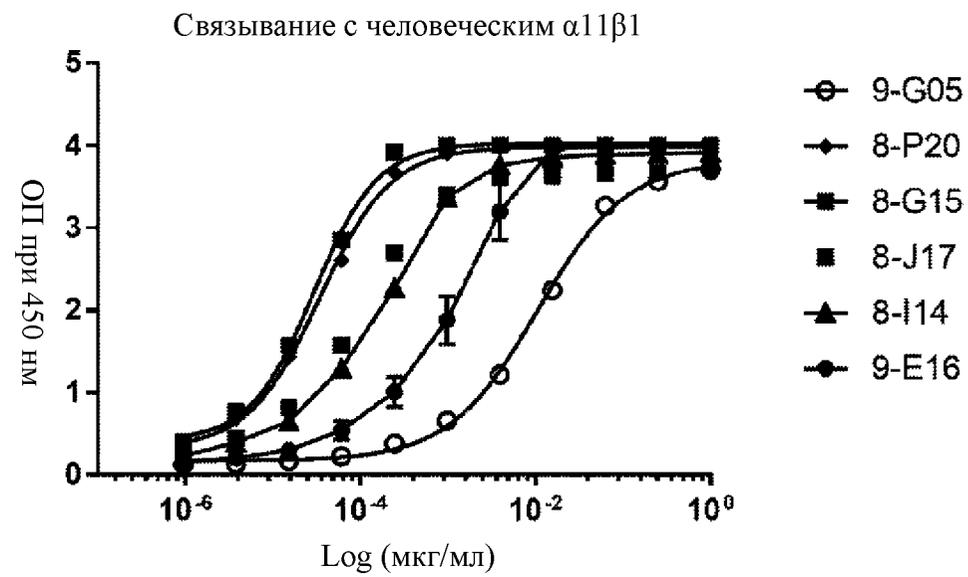
19. Способ лечения индивидуума, который имеет рак или имеет риск его возникновения, где способ включает введение индивидууму в терапевтически эффективном количестве антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по одному из п.п. 1-11.

20. Способ по п. 19, в котором рак представляет собой плоскоклеточную карциному головы и шеи, протоковую аденокарциному поджелудочной железы, немелкоклеточный рак легкого, карциному коры надпочечников, острый миелоидный лейкоз, уротелиальную карциному мочевого пузыря, инвазивную карциному молочной железы, плоскоклеточную карциному шейки матки, холангиокарциному, колоректальную аденокарциному, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, аденокарциному пищевода, мультиформную глиобластому, гепатоцеллюлярную карциному печени, аденокарциному легкого, плоскоклеточную карциному легкого, меланому кожи, мезотелиому, серозную цистаденокарциному яичников, феохромоцитому и параганглиому, аденокарциному предстательной железы, саркому, аденокарциному желудка, опухоли половых клеток яичек, тимому, карциному щитовидной железы, карциному эндометрия тела матки, карциносаркому матки, увеальную меланому, ренальную светлоклеточную карциному почки, хромофобный рак почки, ренальную папиллярно-клеточную карциному почки или их комбинацию.

21. Способ по п. 19 или п. 20, дополнительно включающий введение индивидууму в эффективном количестве химиотерапевтического агента или онколитического терапевтического агента.

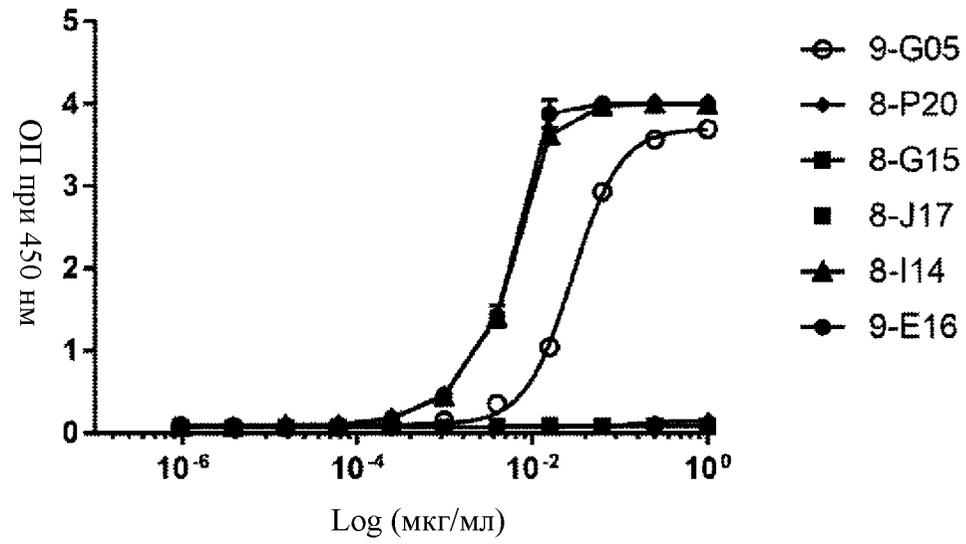


Фиг. 1



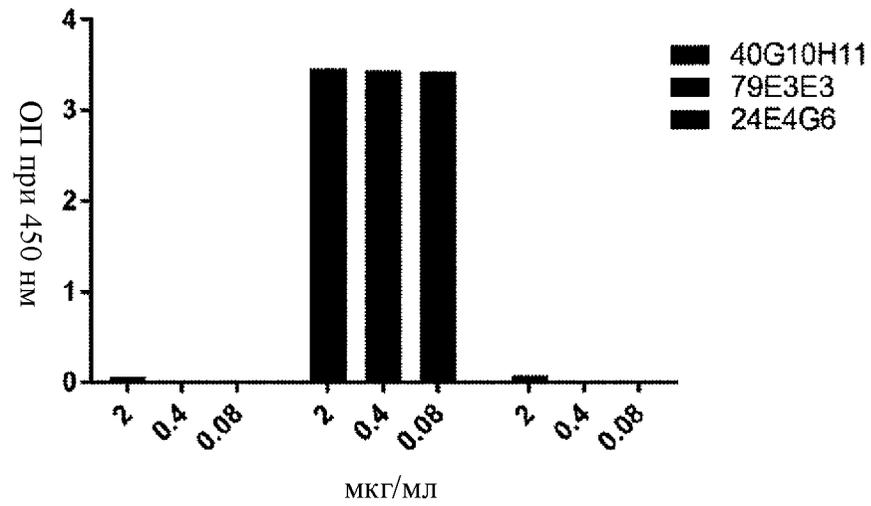
Фиг. 2А

Связывание с мышинным $\alpha 11\beta 1$



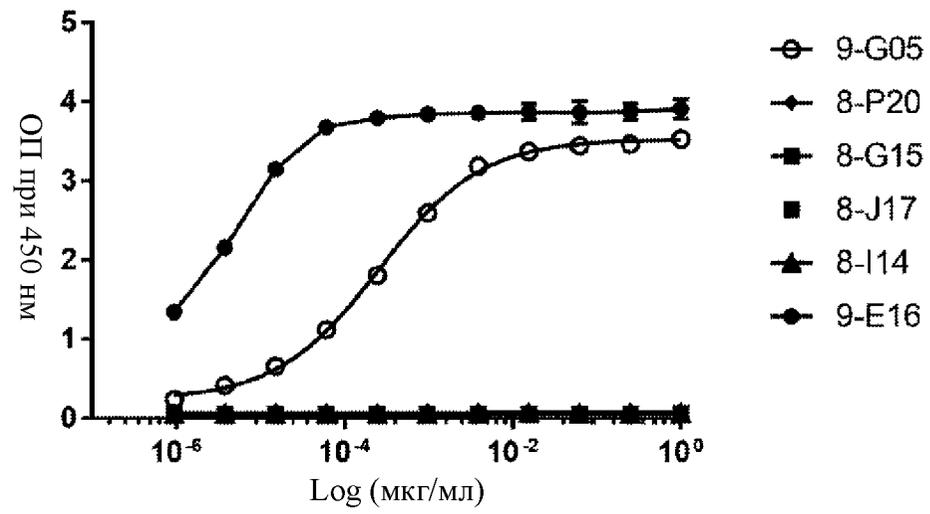
Фиг. 2Б

Крысиные МАТ
Связывание с человеческим I-доменом



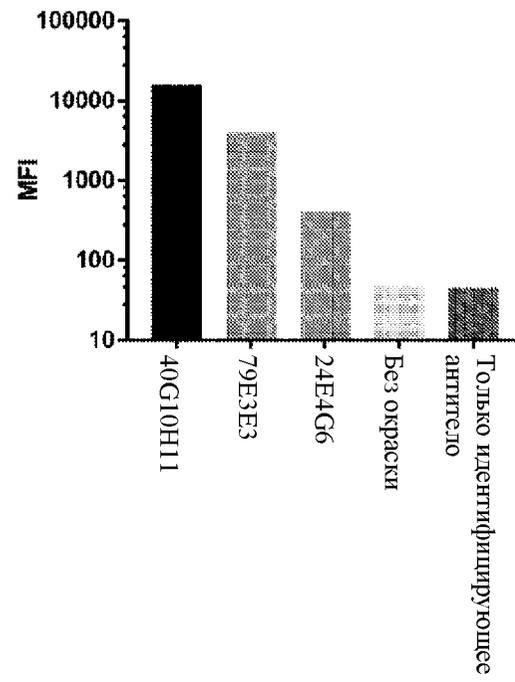
Фиг. 3А

Мышиные МАт
Связывание с человеческим I-доменом



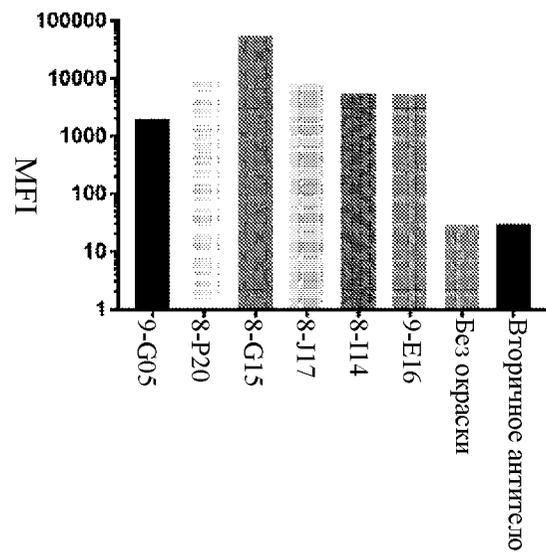
Фиг. 3Б

Крысиные МАт
Связывание с $h\alpha 11$, экспрессируемым
СНО-К1-клетками

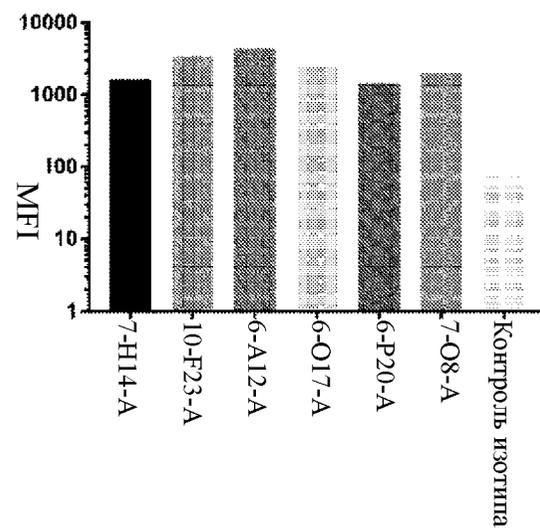


Фиг. 4А

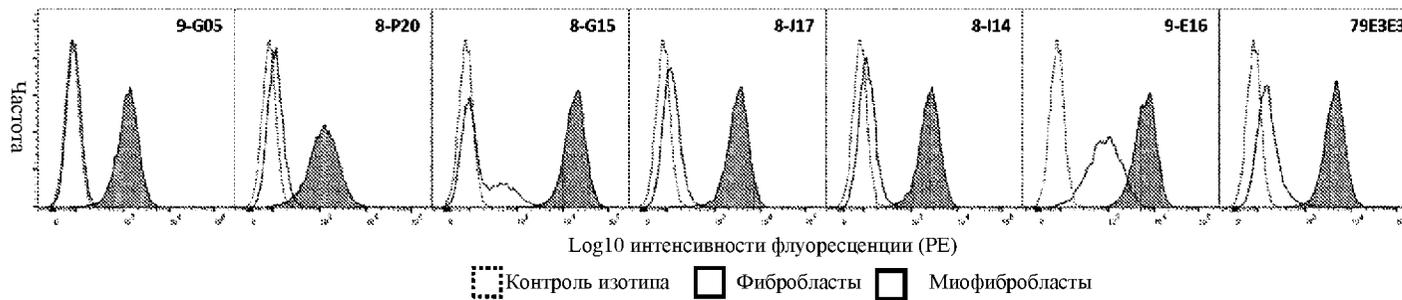
Мышиные МАт



Связывание с 1 hu α 11, экспрессируемым CHO-K-клетками



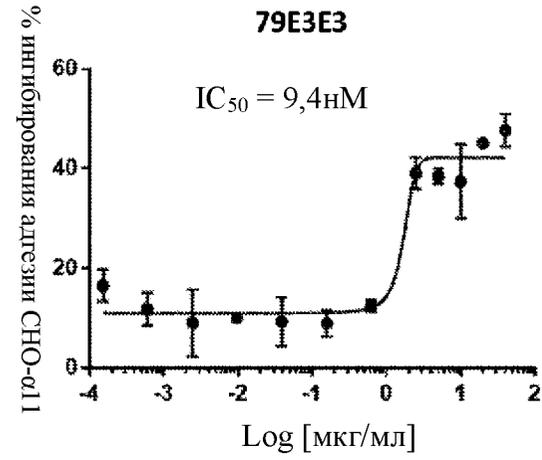
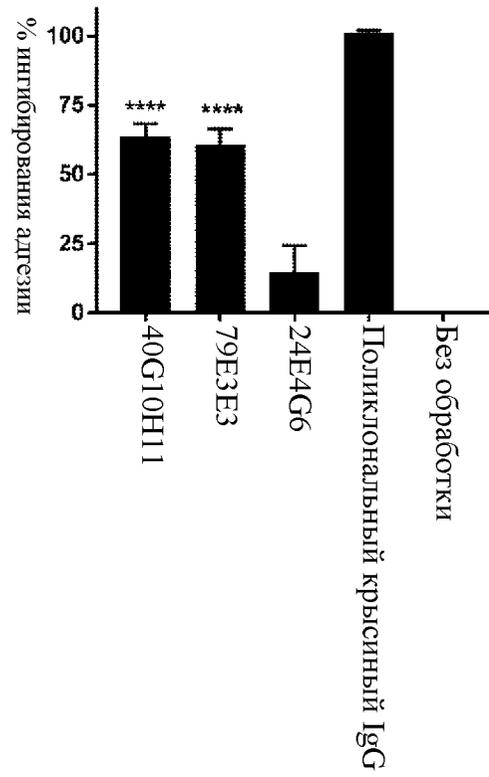
Фиг. 4Б



Фиг. 5

Крысиные МАт

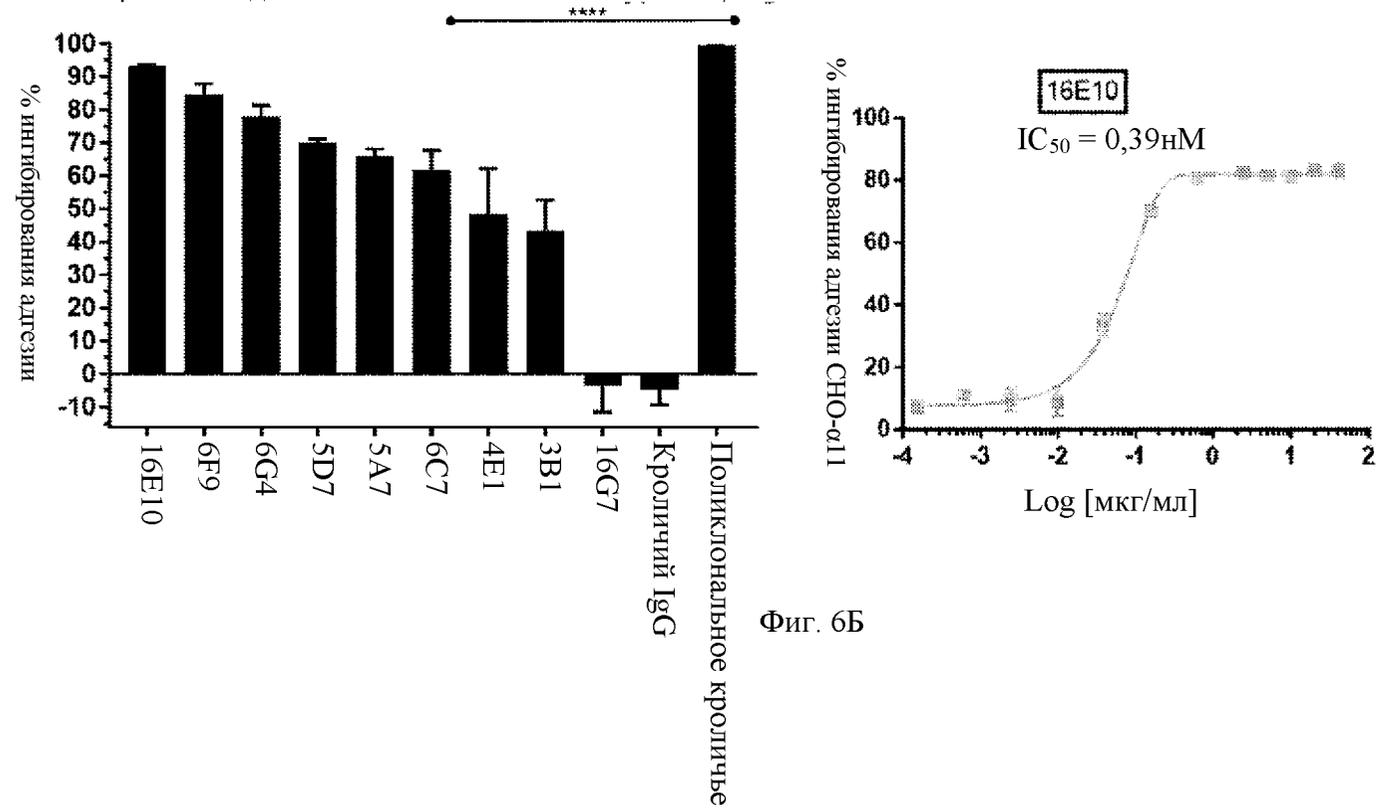
Ингибирование адгезии CHO-K-1hu α 11 к коллагену типа I



Фиг. 6А

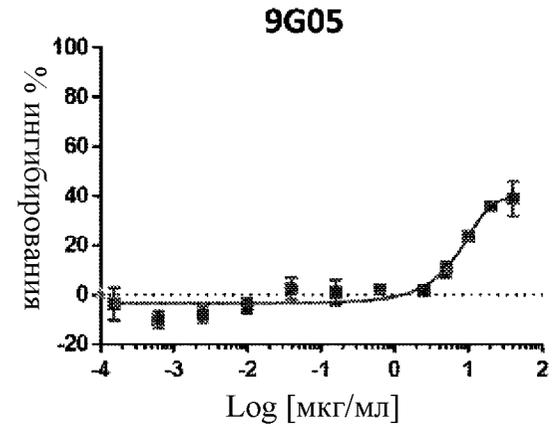
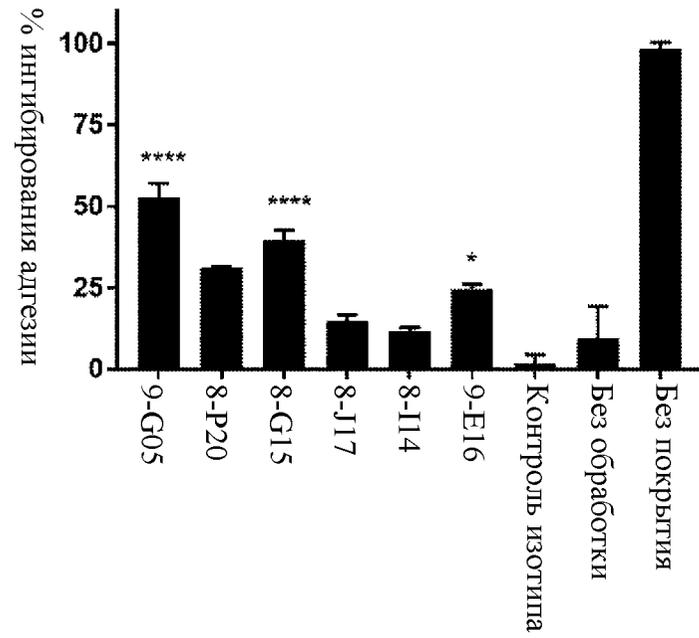
Кроличы МАт

Ингибирование адгезии CHO-K1-hu $\alpha 11$ к коллагену типа I

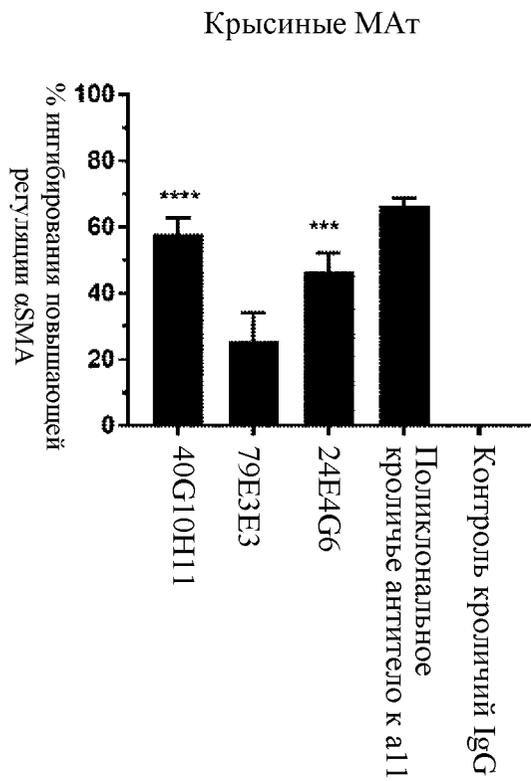


Фиг. 6Б

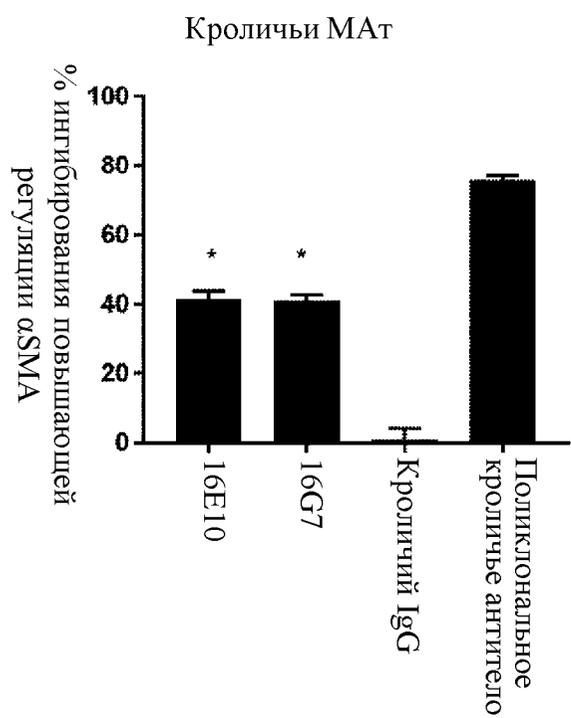
Мышечные МАТ



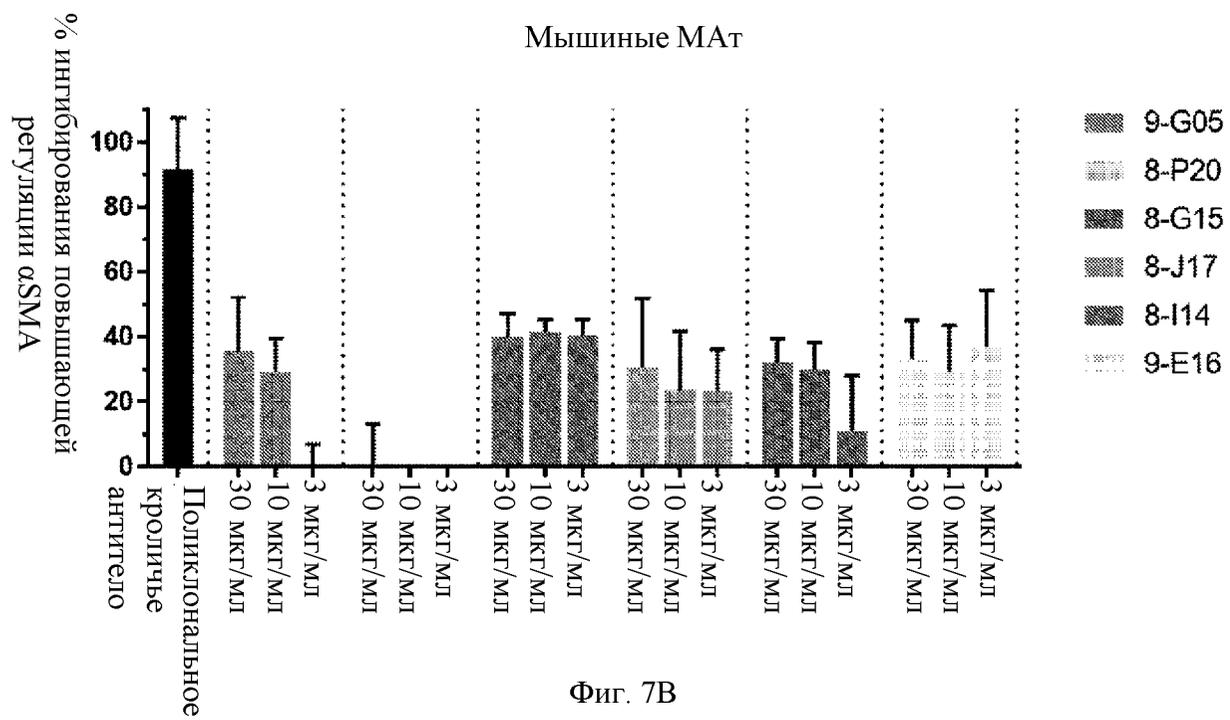
Фиг. 6В

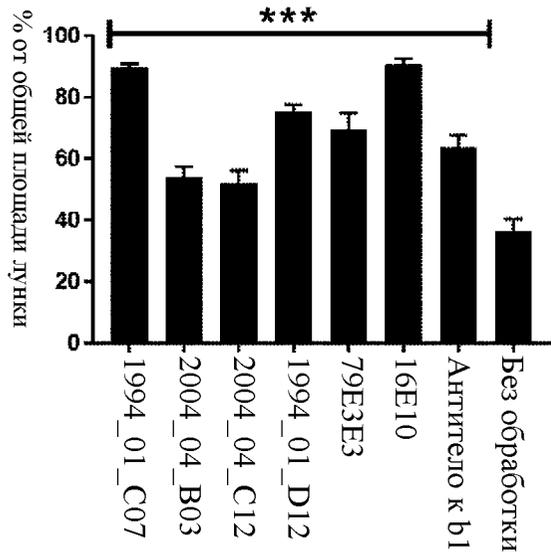
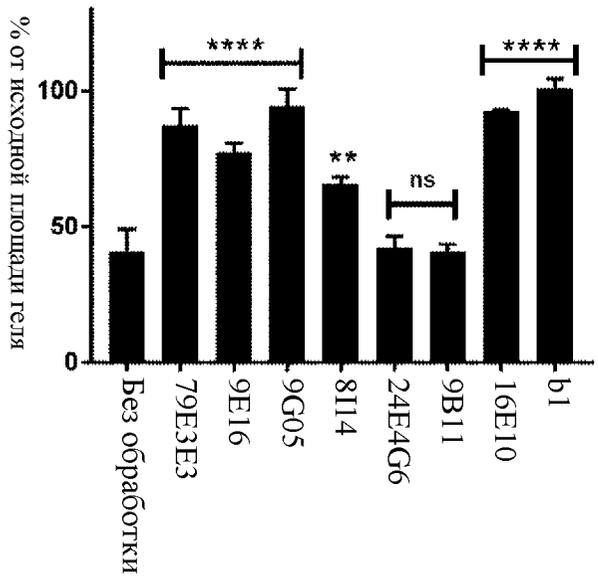


Фиг. 7А

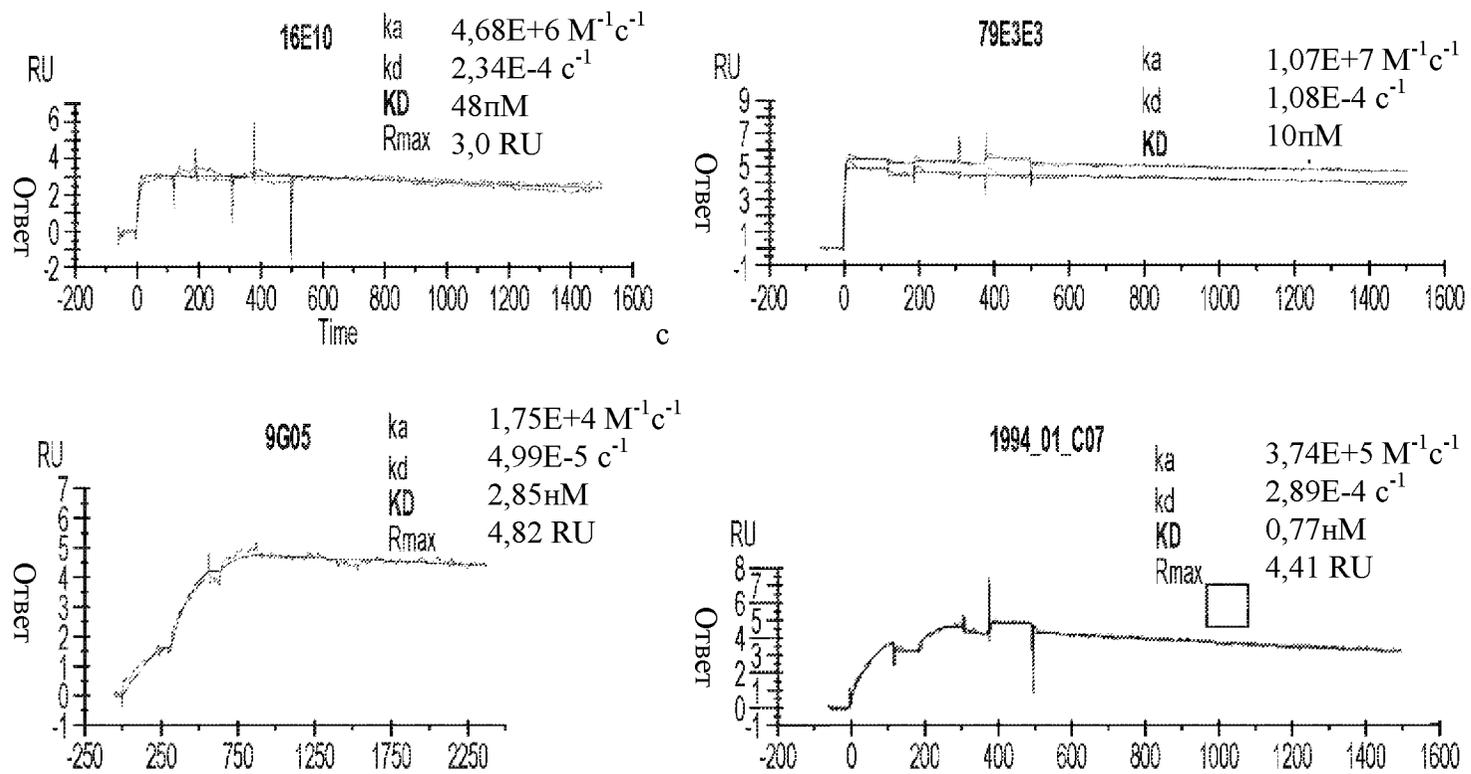


Фиг. 7Б

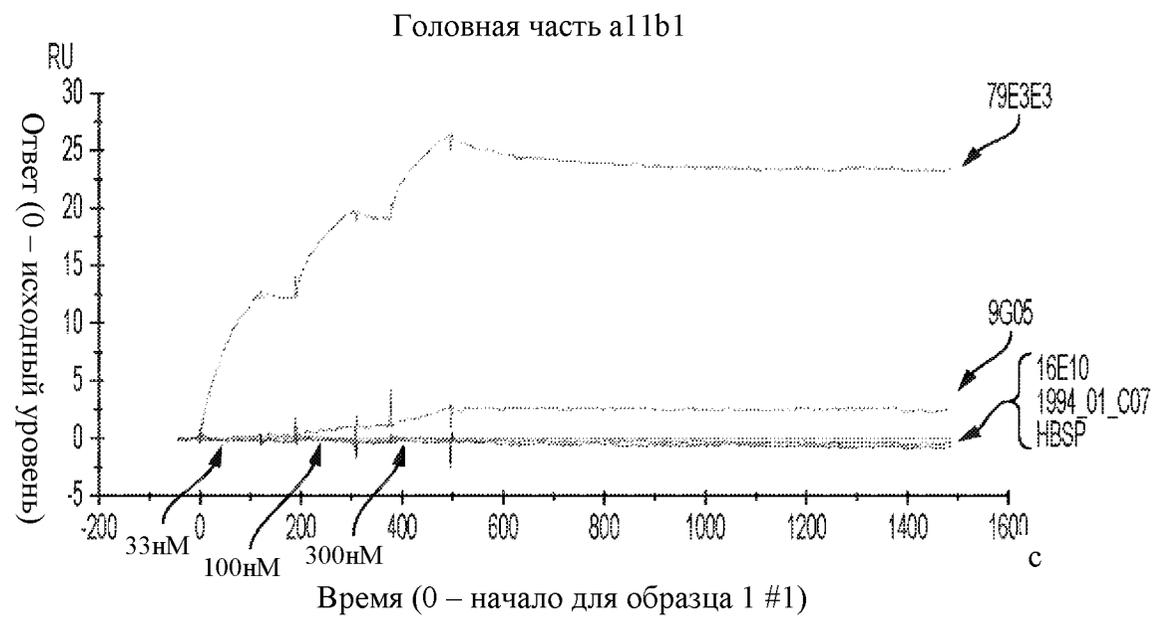




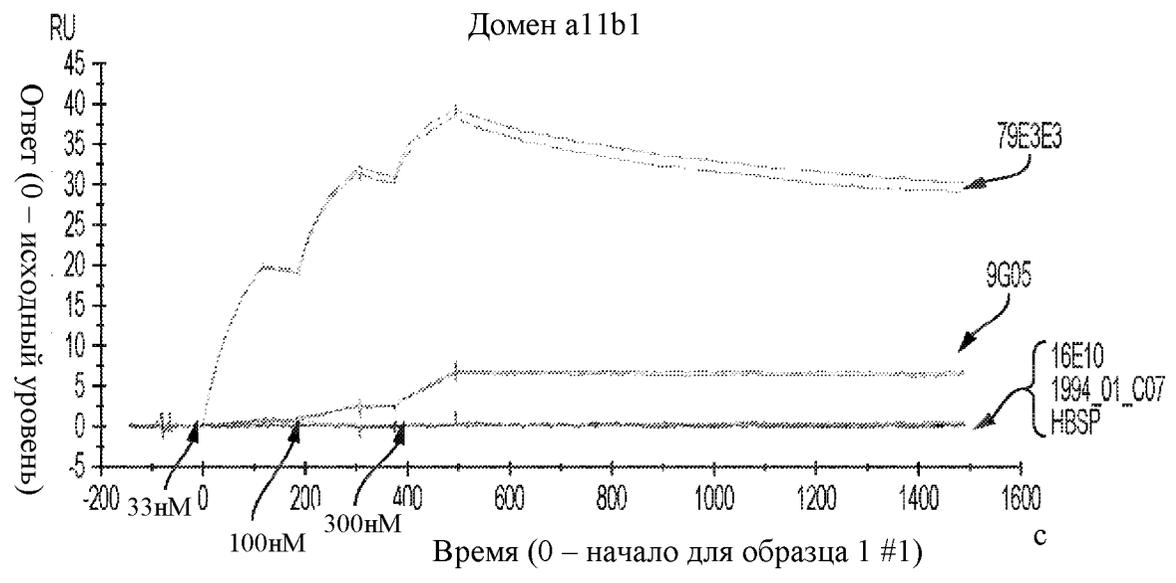
Фиг. 8



Фиг. 9

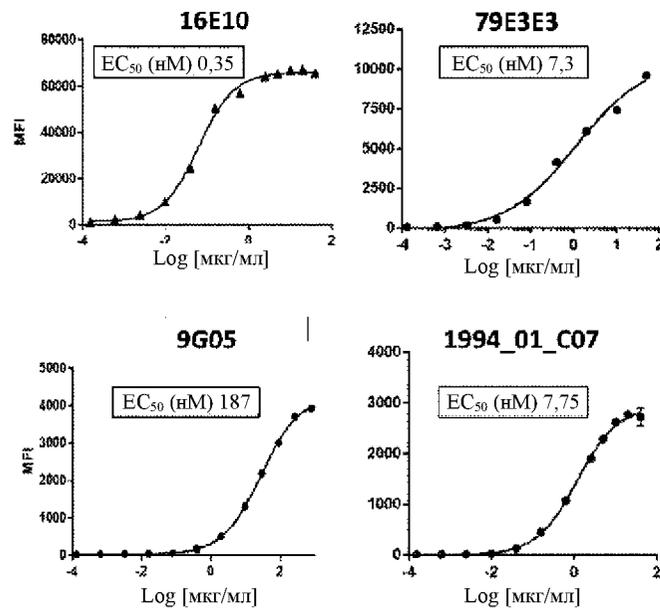


Фиг. 10А



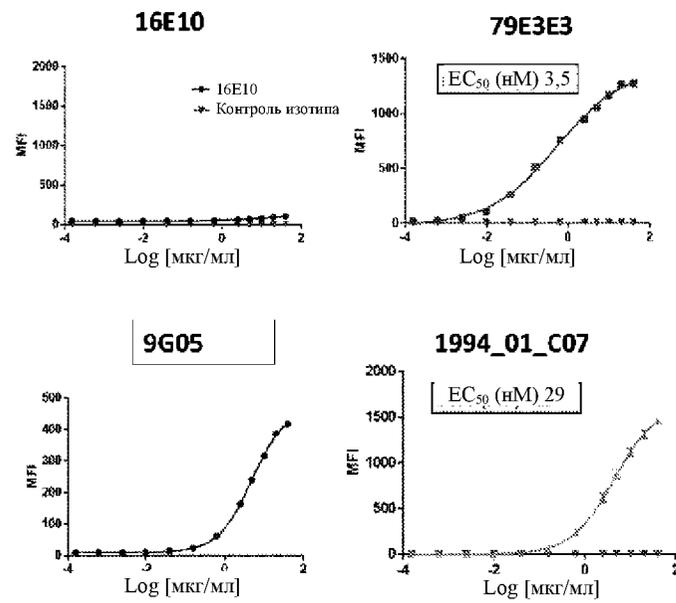
Фиг. 10Б

Человеческий CHO- α 11

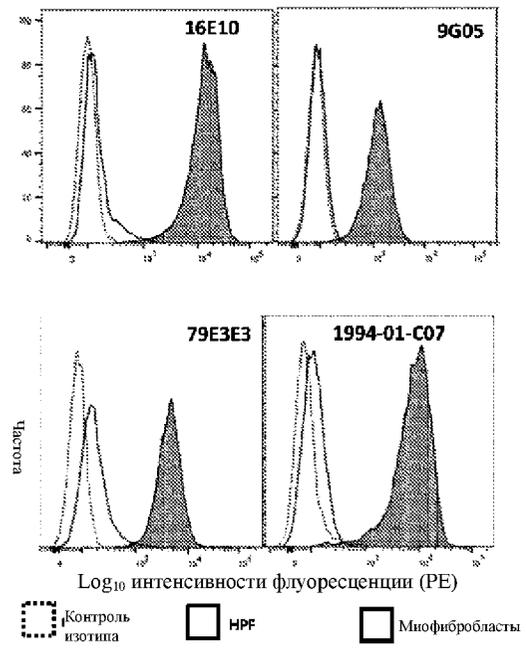


Фиг. 11А

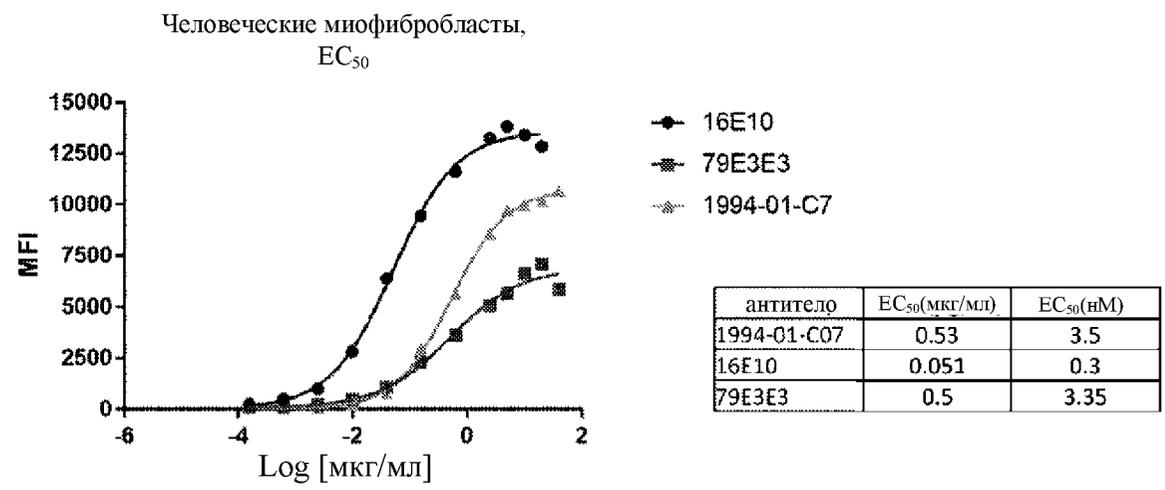
Мышиный СНО- α 11



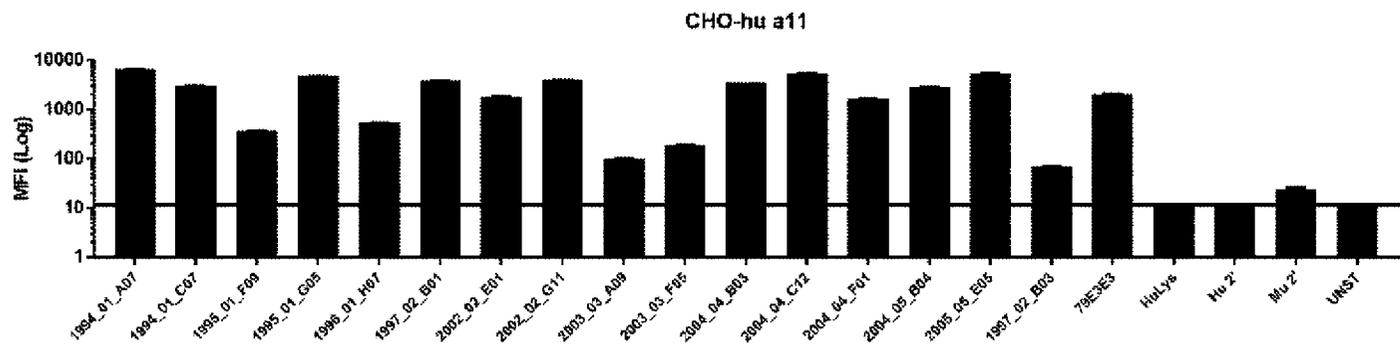
Фиг. 11Б



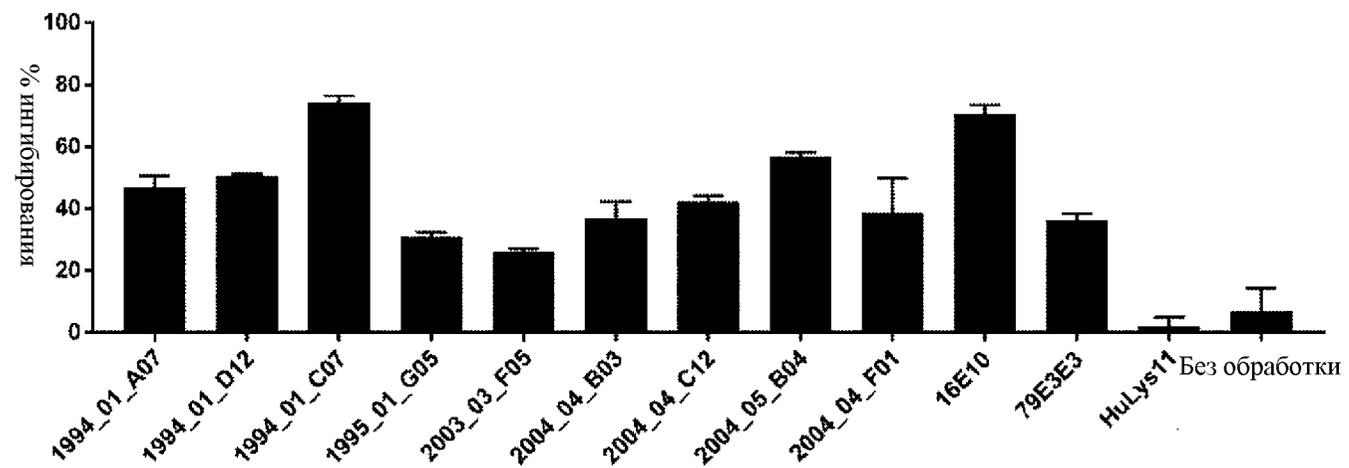
Фиг. 12



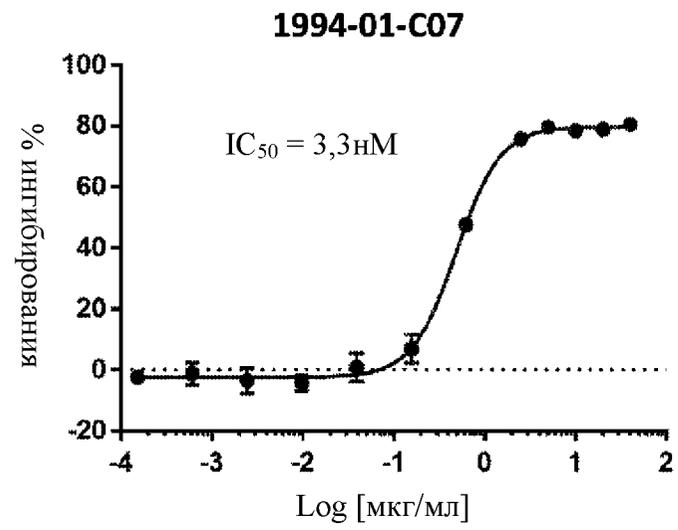
Фиг. 13



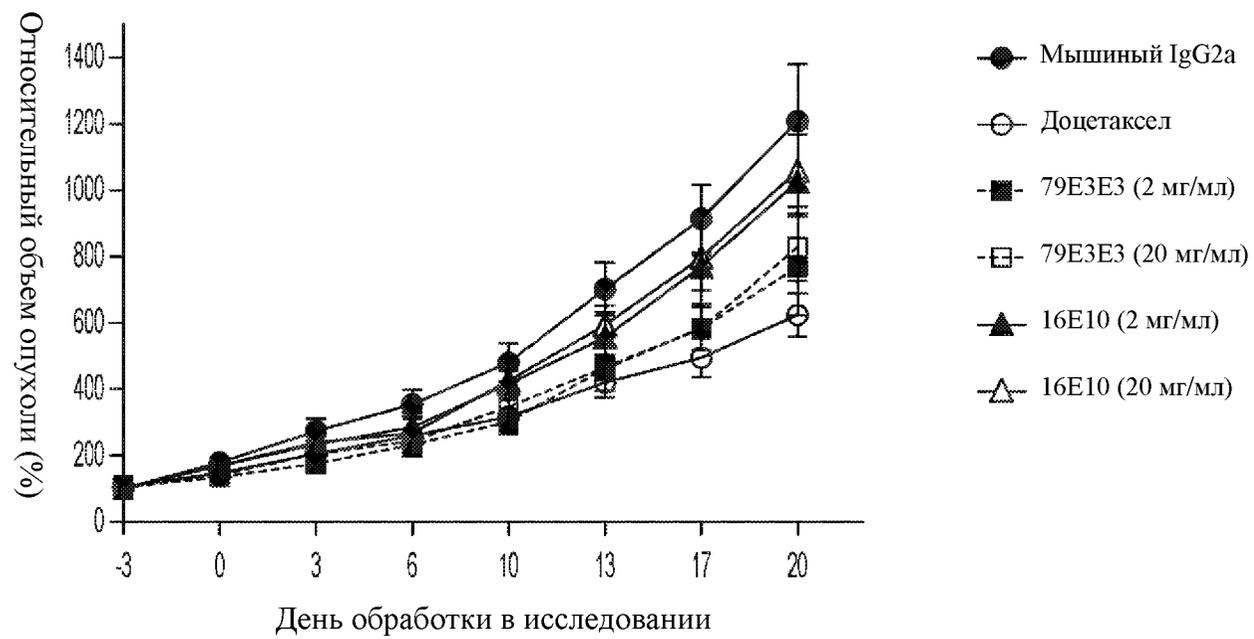
Фиг. 14



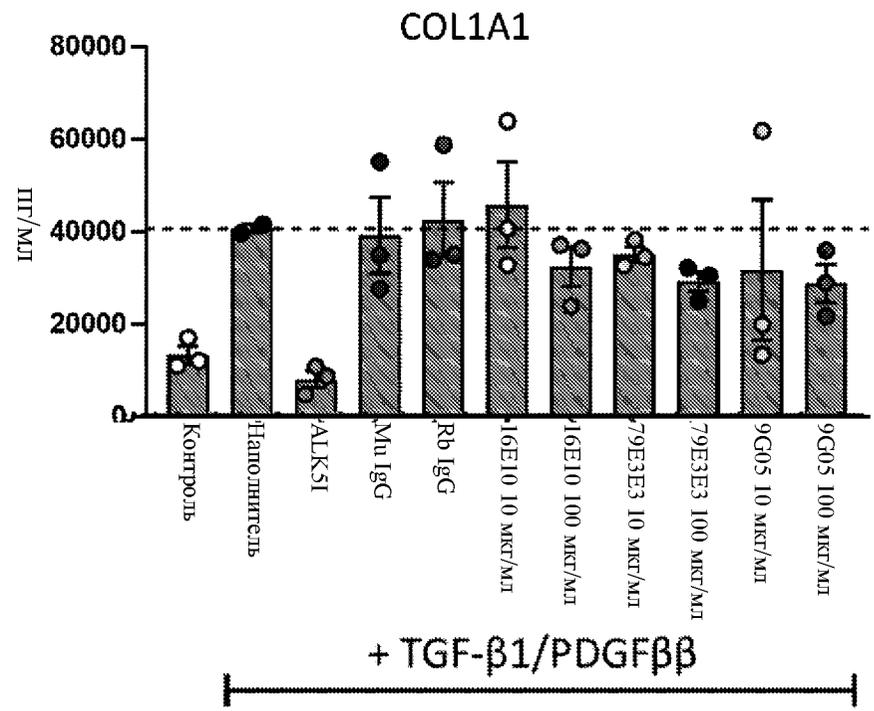
Фиг. 15А



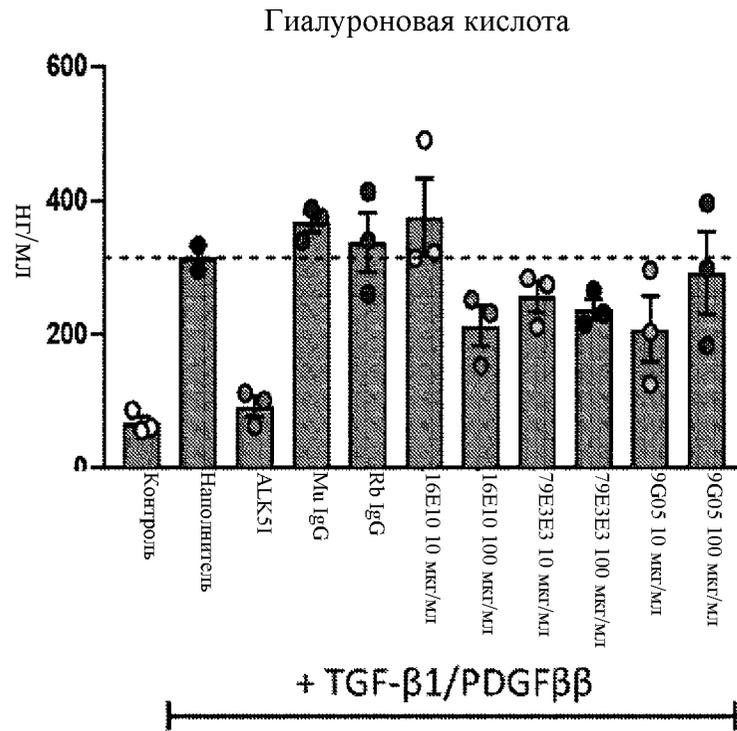
Фиг. 15Б



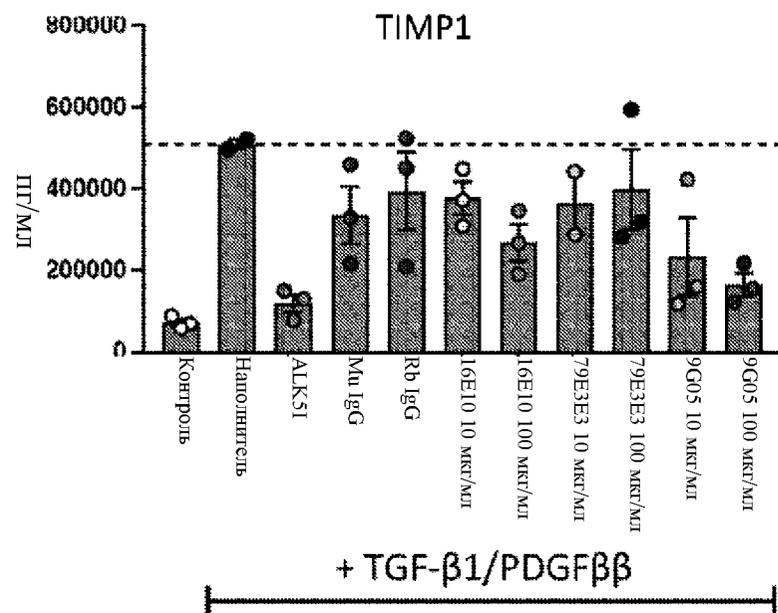
Фиг. 16



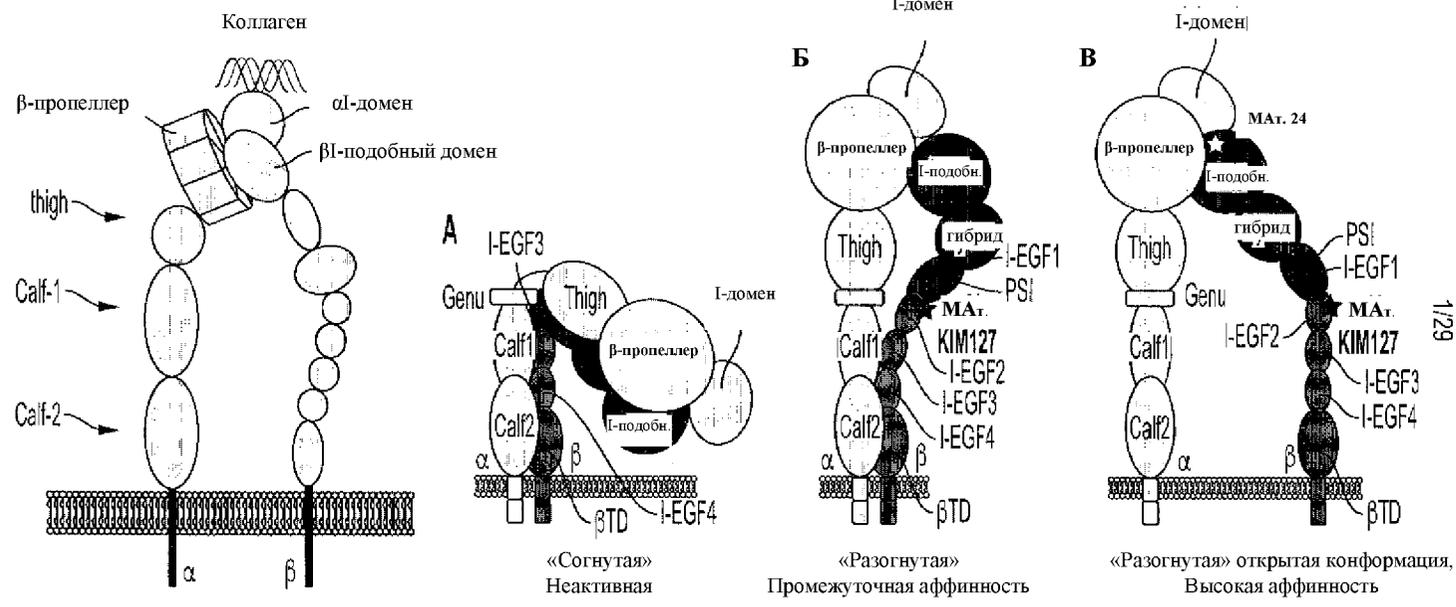
Фиг. 17А



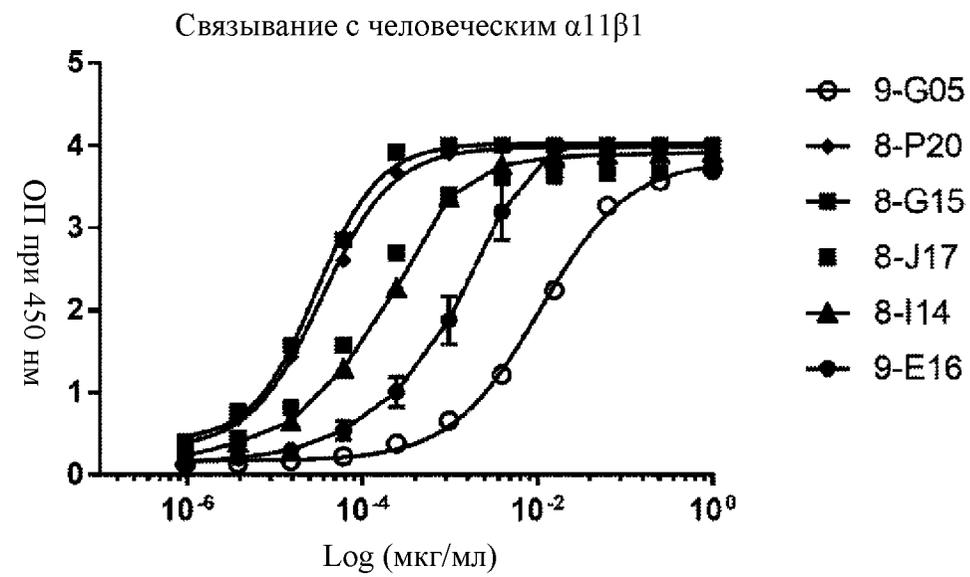
Фиг. 17Б



Фиг. 17В

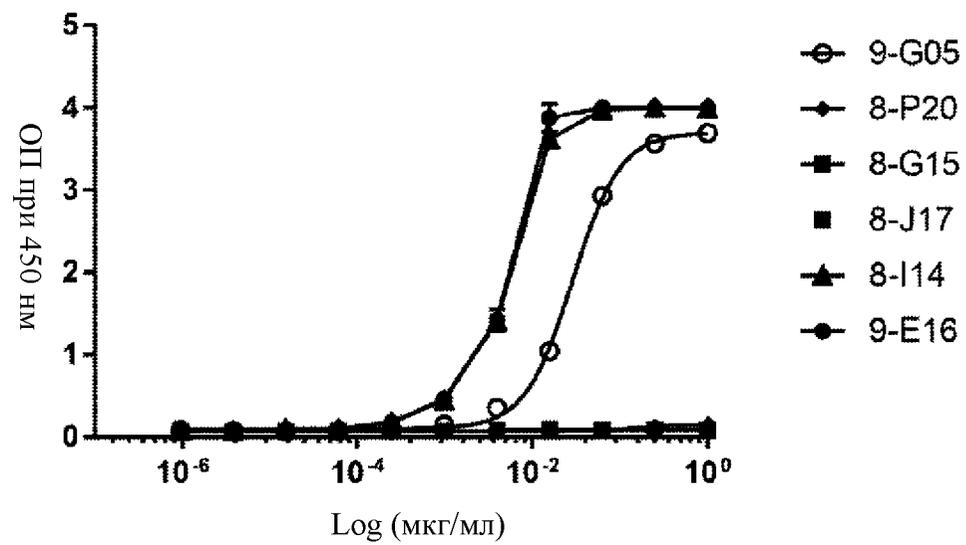


Фиг. 1



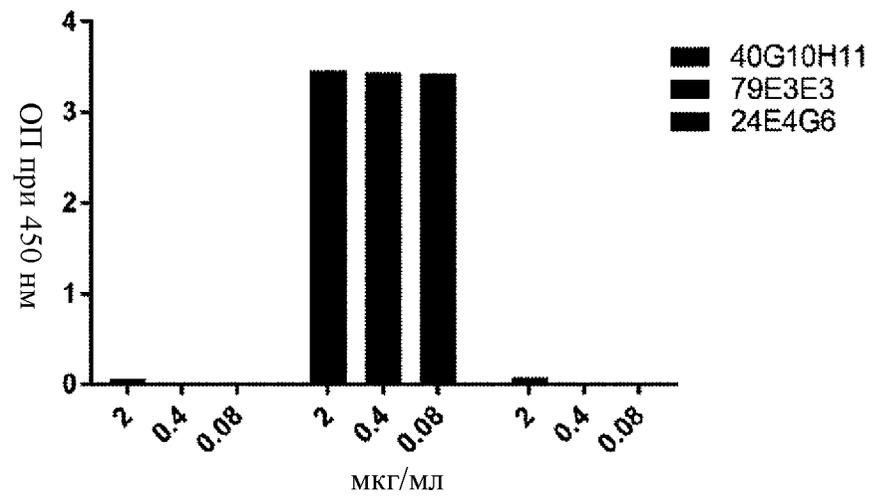
Фиг. 2А

Связывание с мышинным $\alpha 11\beta 1$



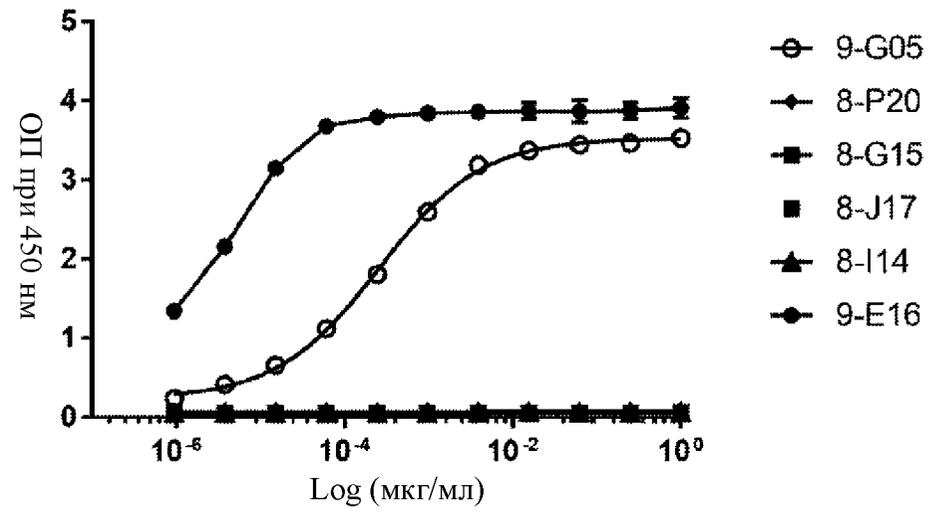
Фиг. 2Б

Крысиные МАТ
Связывание с человеческим I-доменом



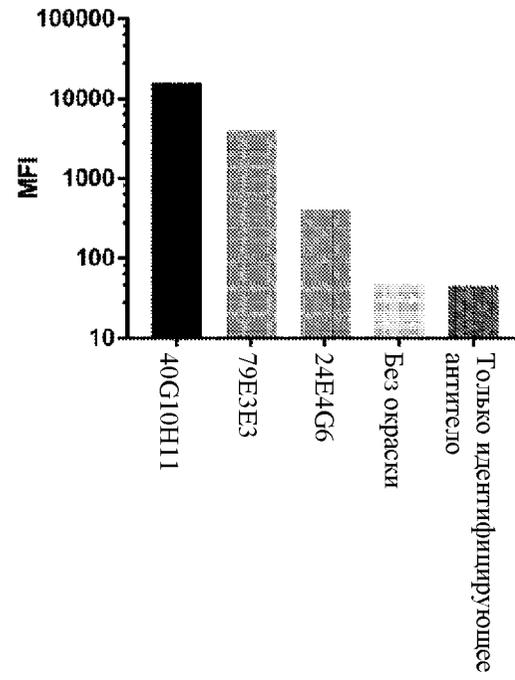
Фиг. 3А

Мышиные МАт
Связывание с человеческим I-доменом



Фиг. 3Б

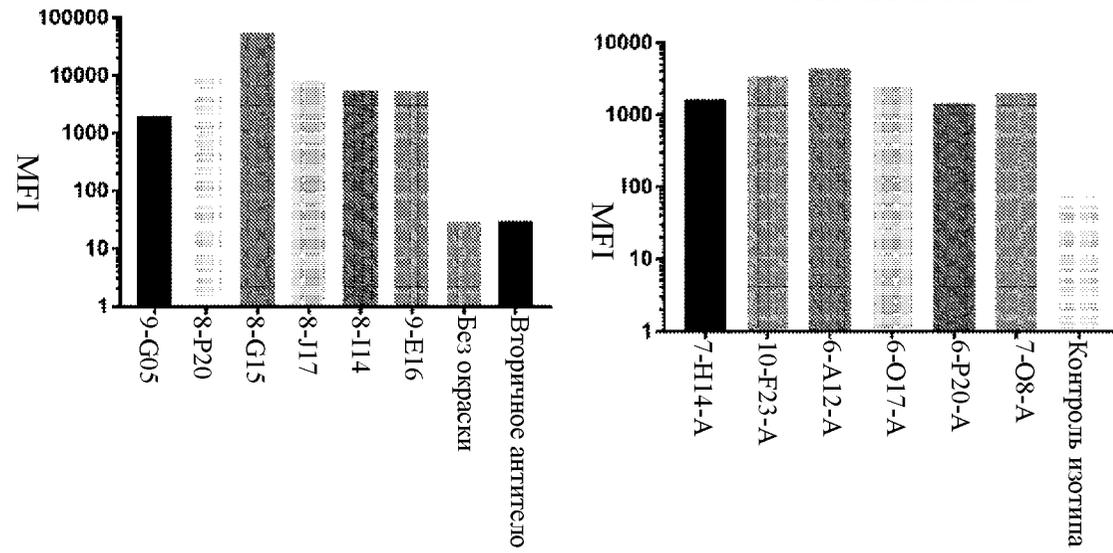
Крысиные МАт
Связывание с $h\alpha 11$, экспрессируемым
СНО-К1-клетками



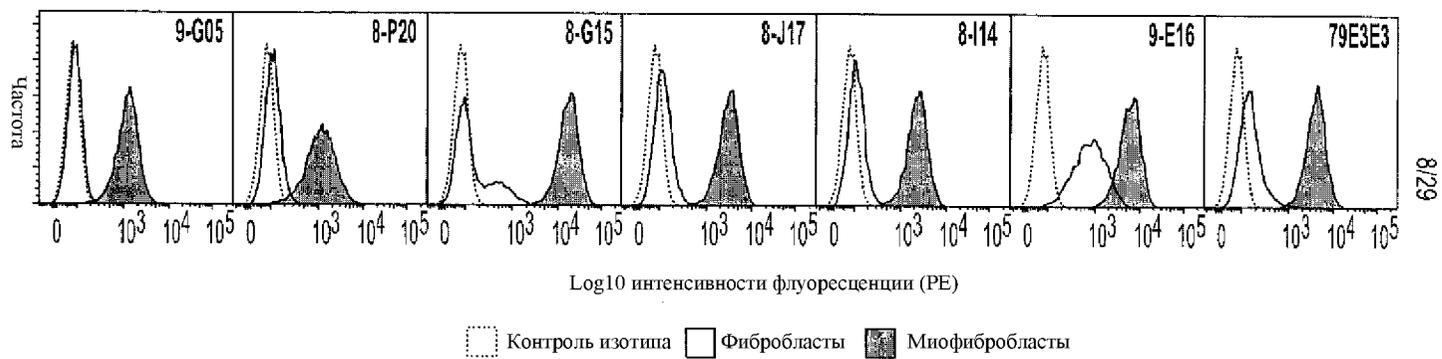
Фиг. 4А

Мышиные МАТ

Связывание с hu $\alpha 1$, экспрессируемым
CHO-K1-клетками



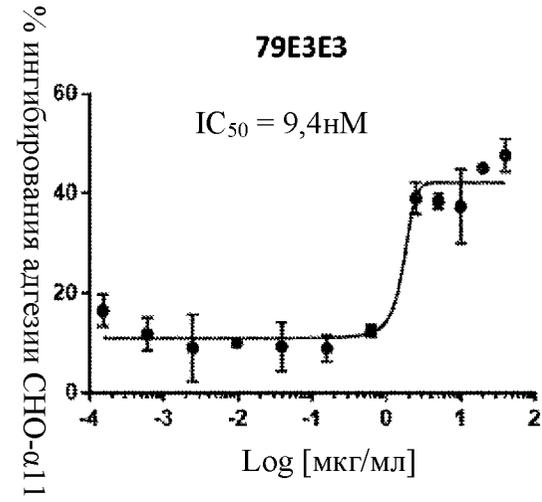
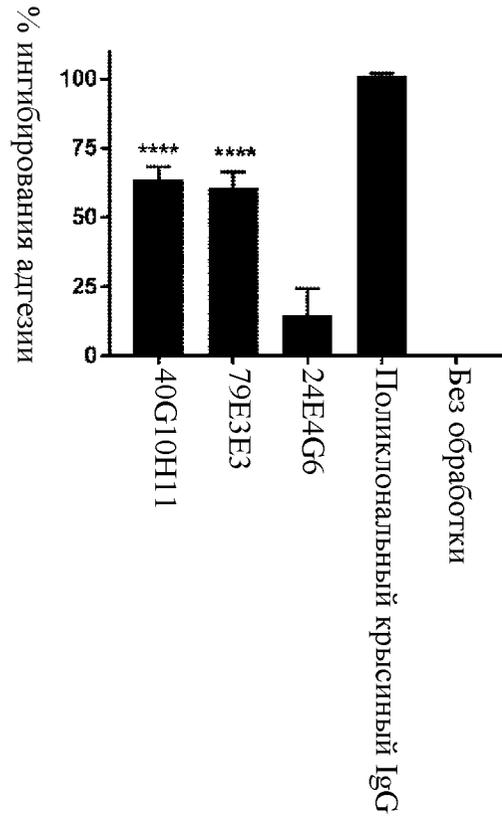
Фиг. 4Б



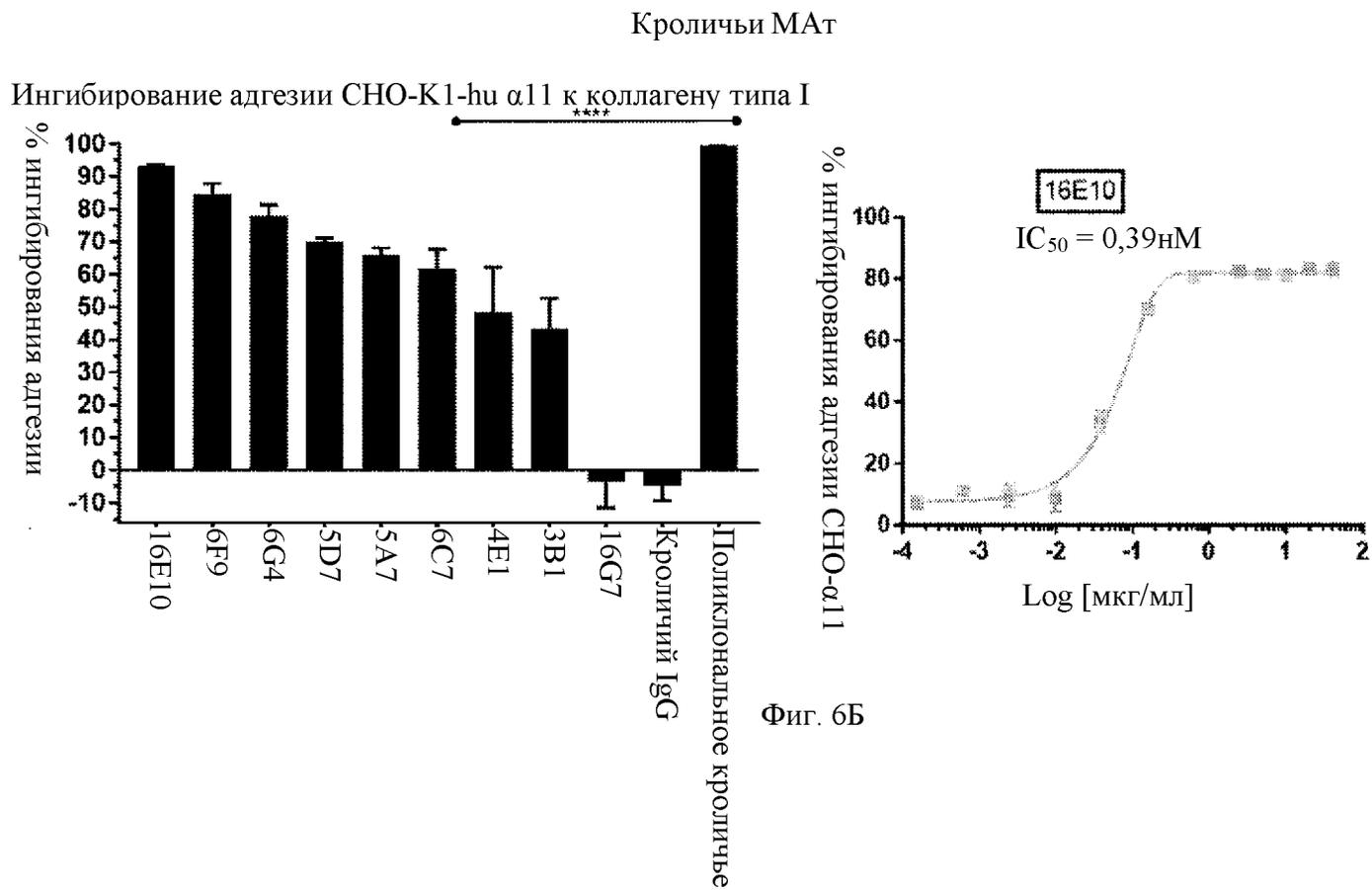
Фиг. 5

Крысиные МАТ

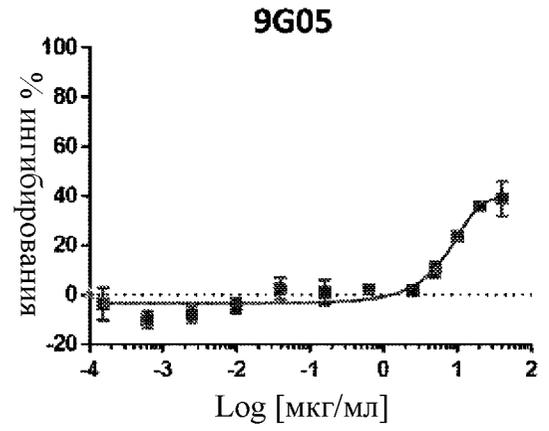
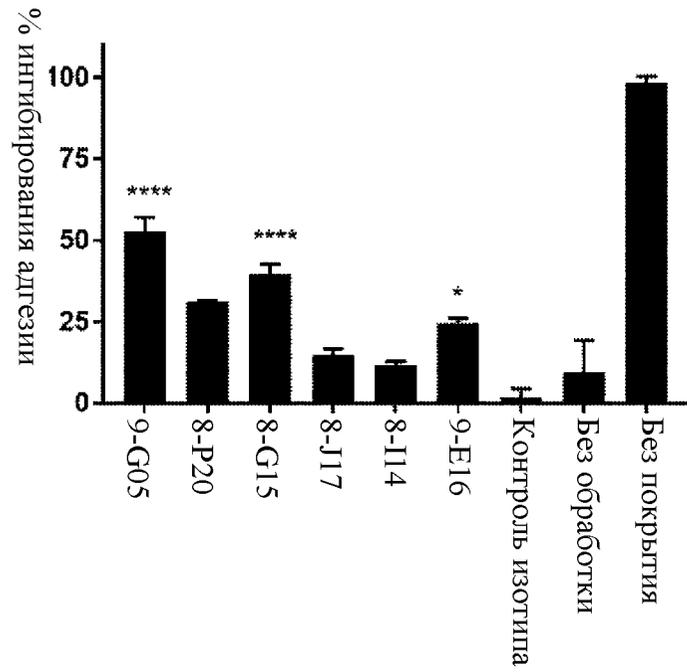
Ингибирование адгезии CHO-K-1hu $\alpha 11$ к коллагену типа I



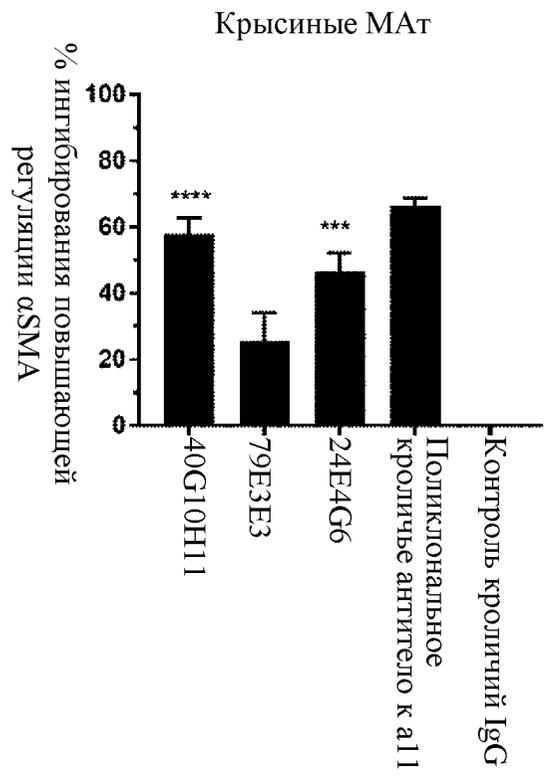
Фиг. 6А



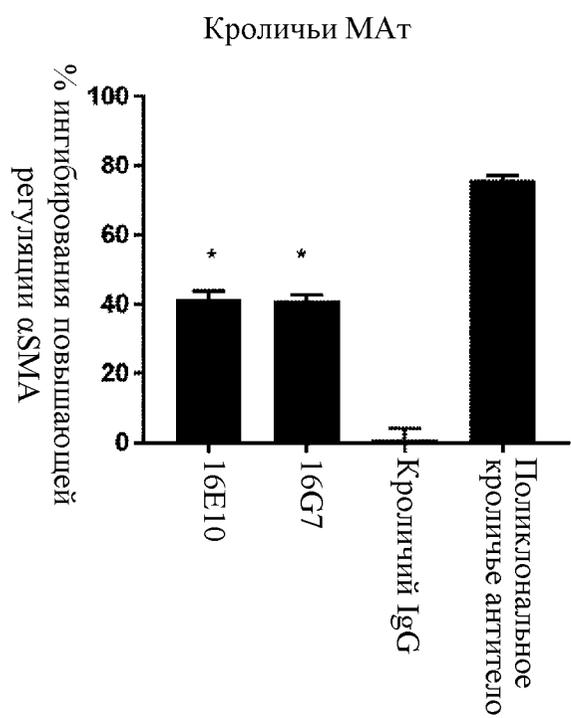
Мышиные МАТ



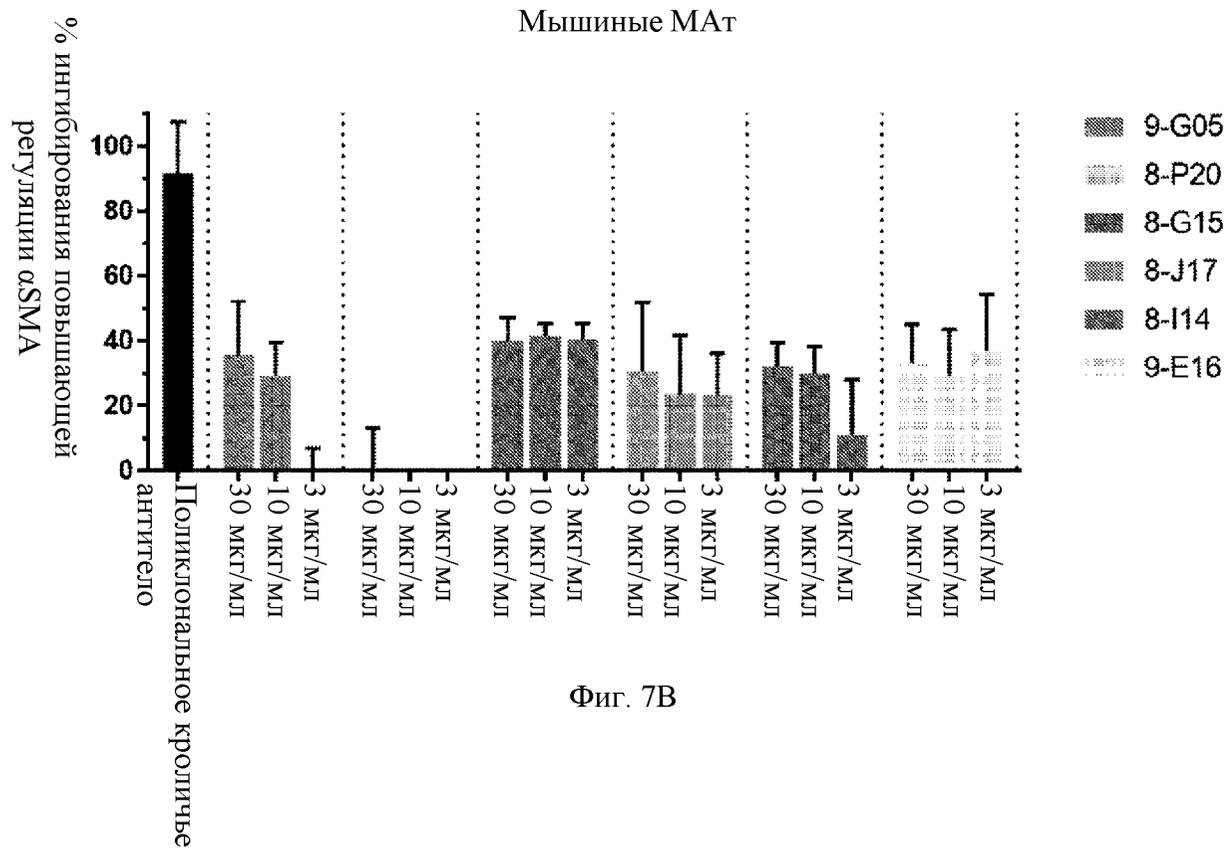
Фиг. 6В

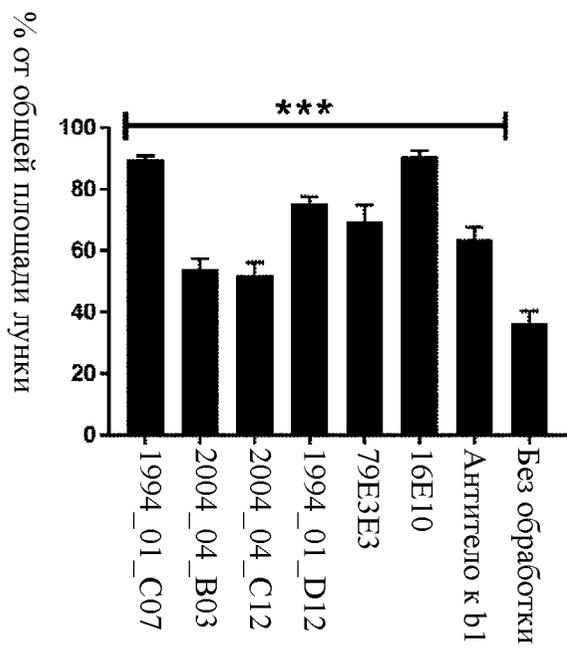
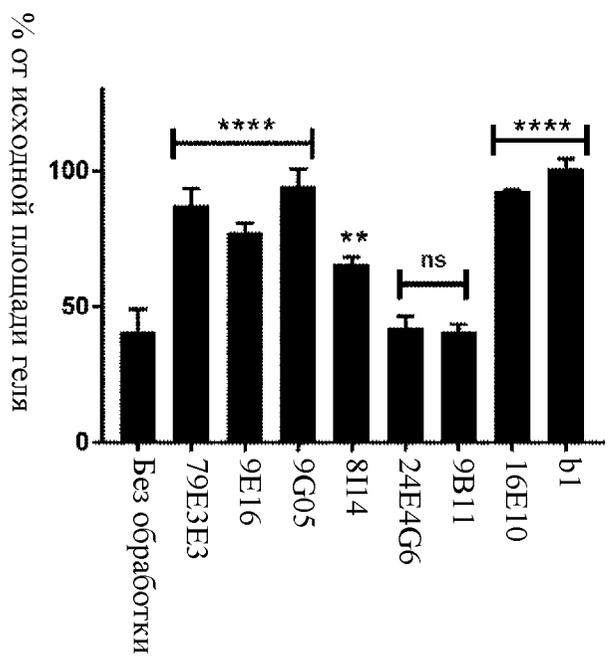


Фиг. 7А

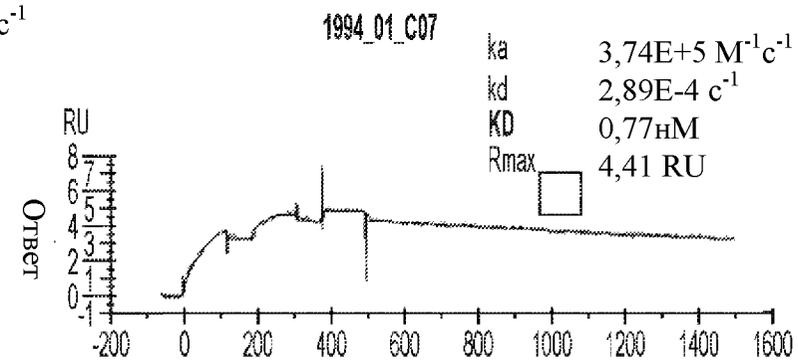
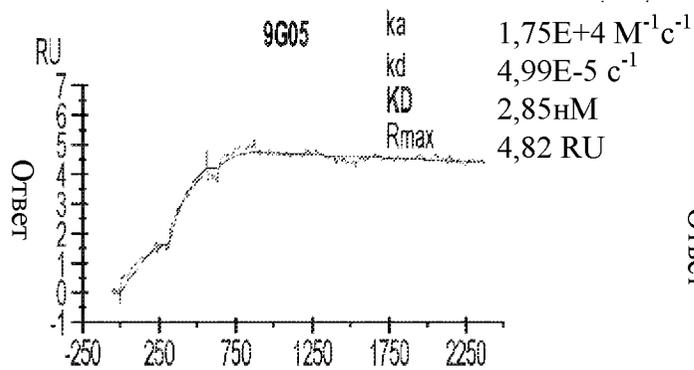
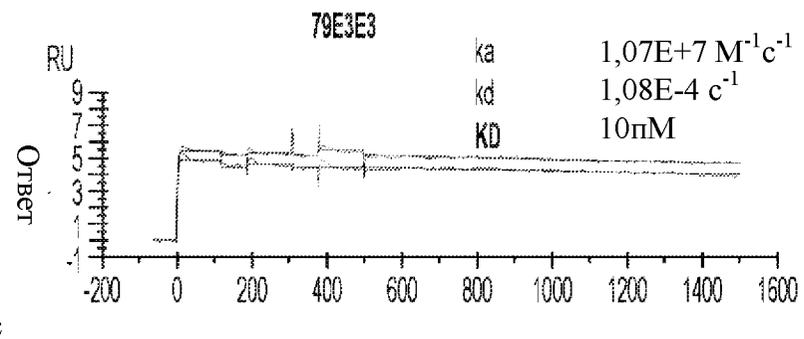
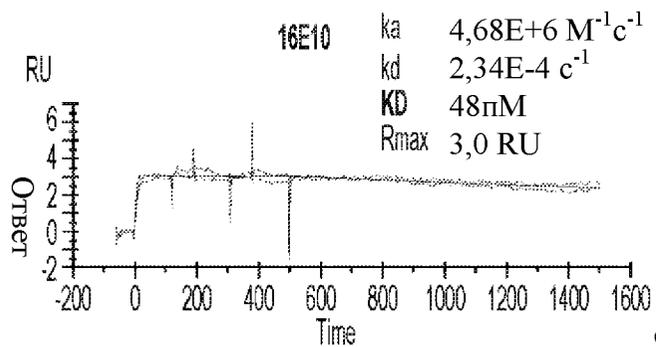


Фиг. 7Б

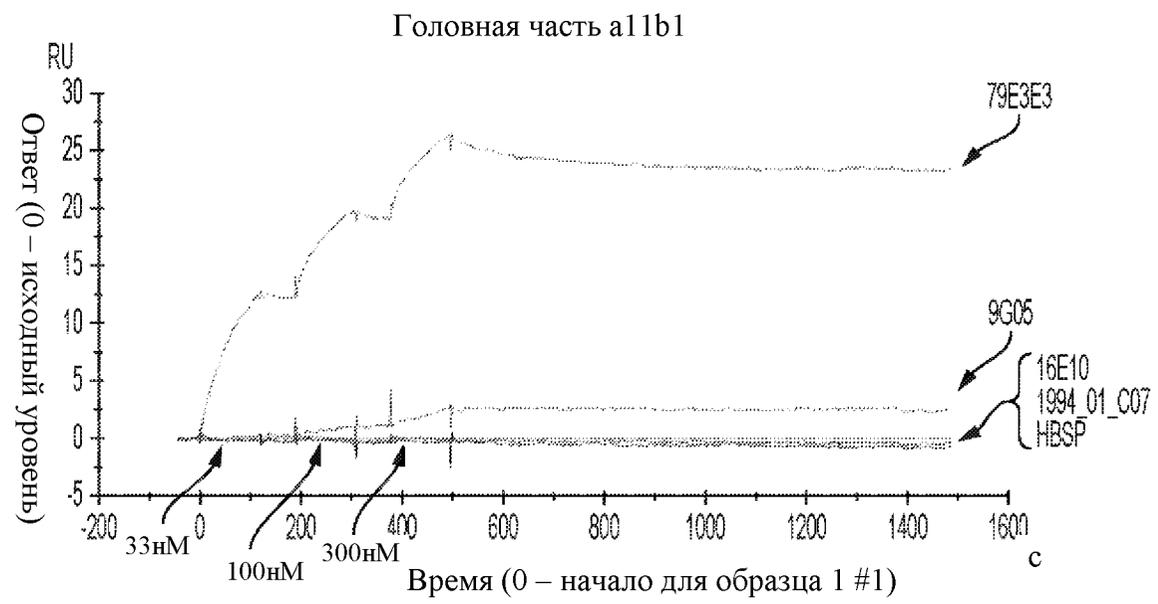




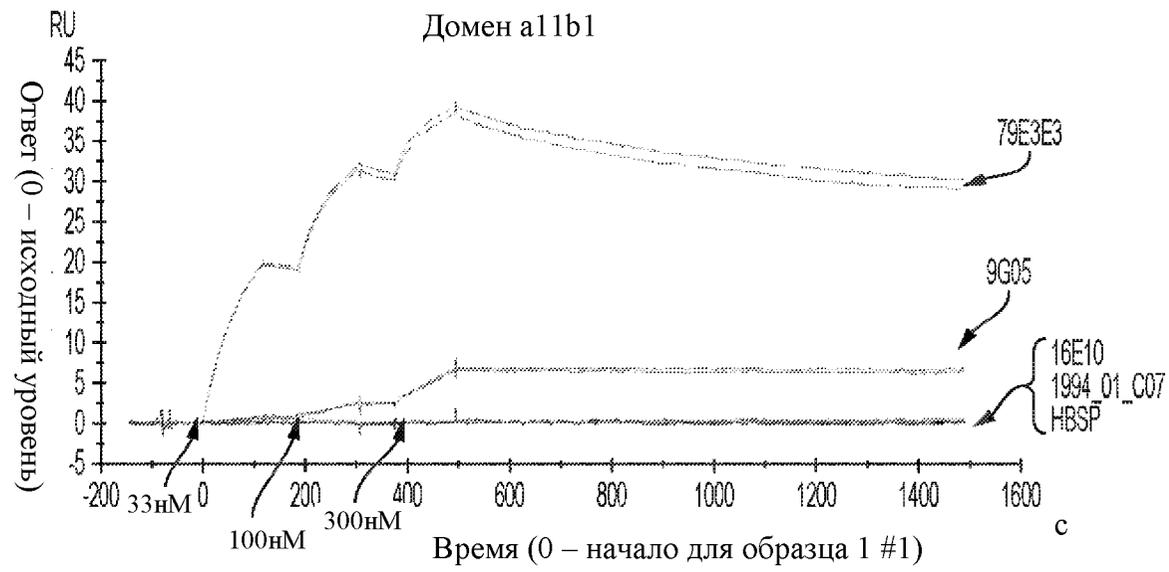
Фиг. 8



Фиг. 9

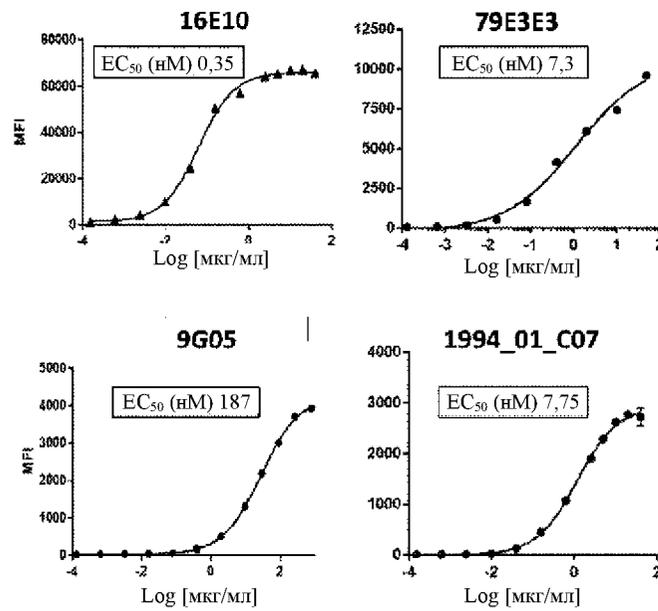


Фиг. 10А



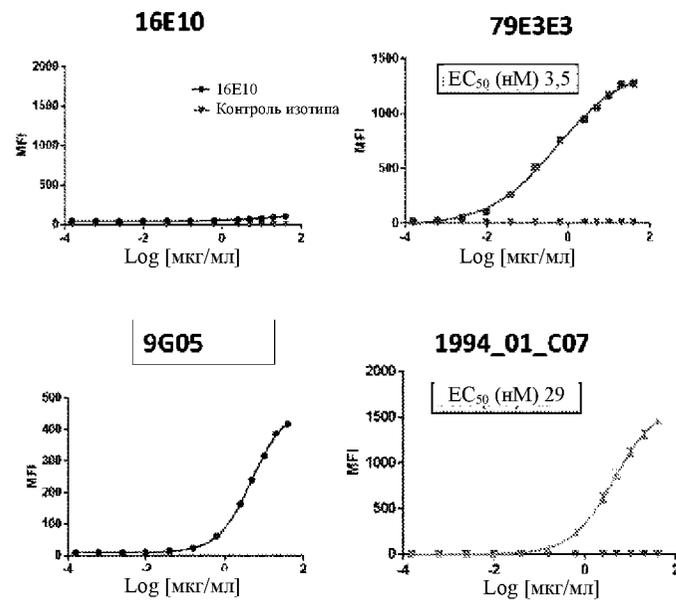
Фиг. 10Б

Человеческий СНО- α 11

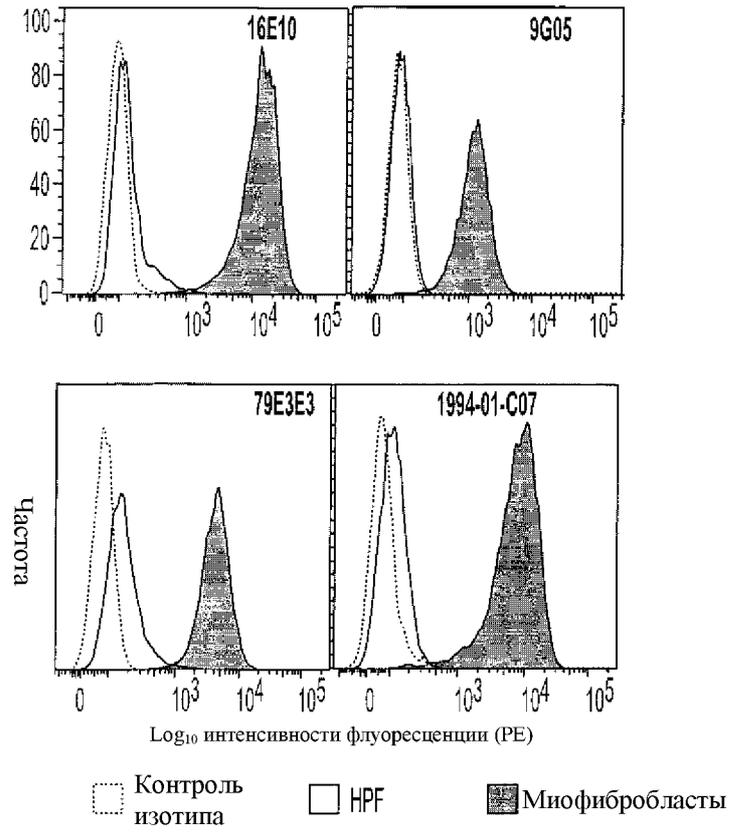


Фиг. 11А

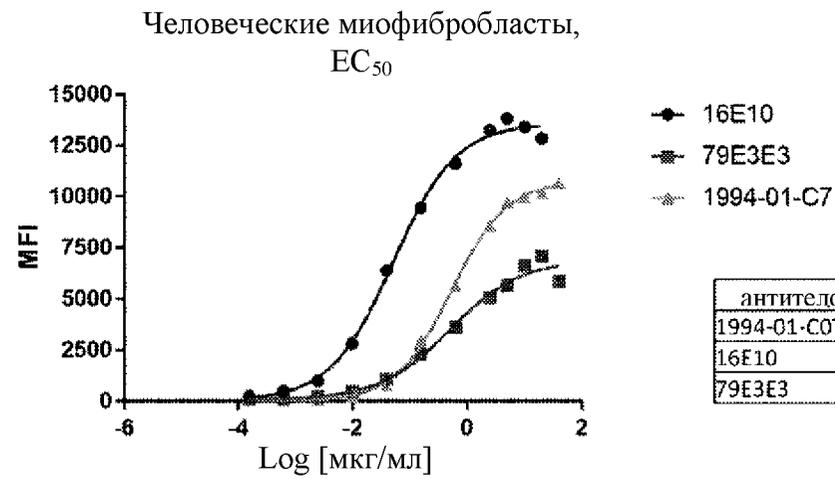
Мышиный СНО- α 11



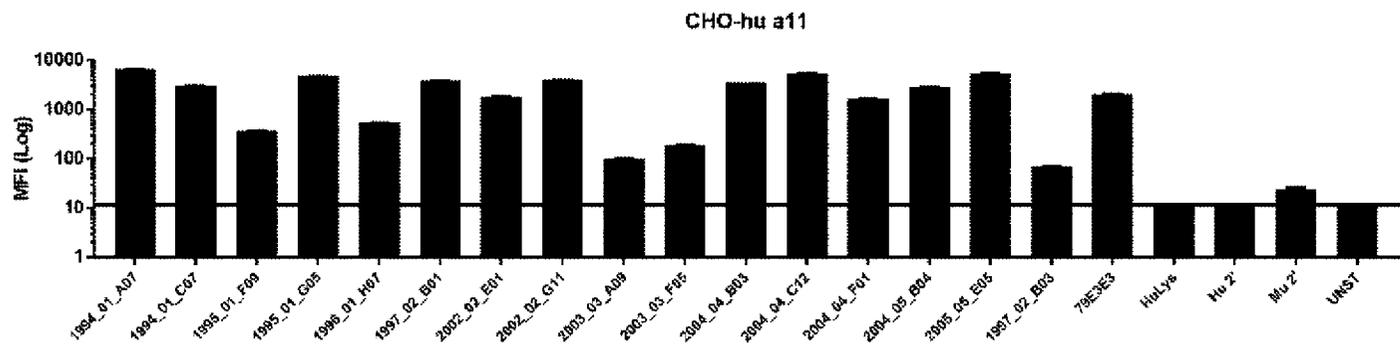
Фиг. 11Б



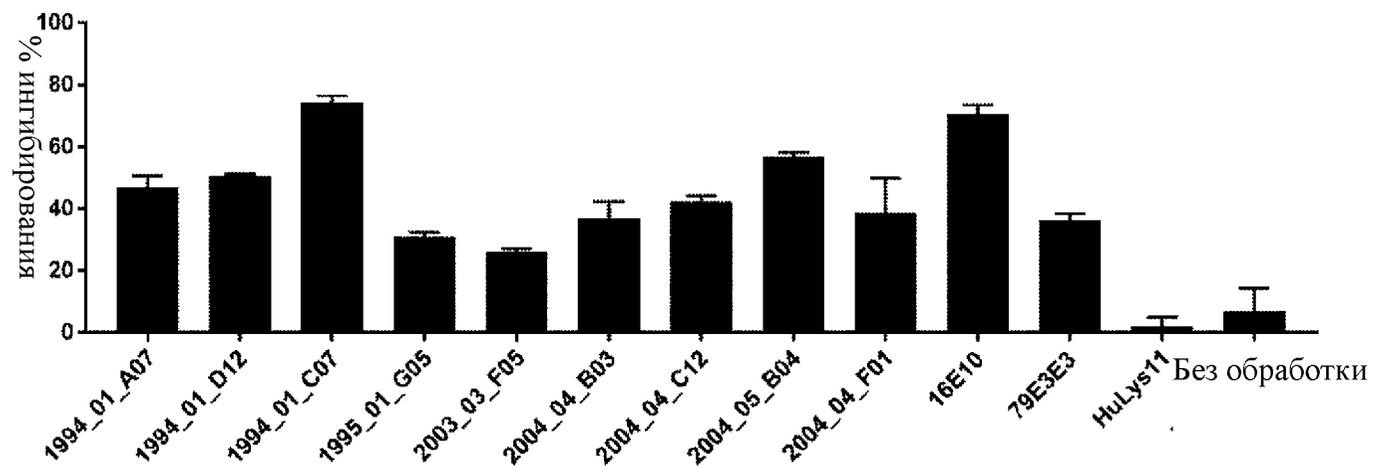
Фиг. 12



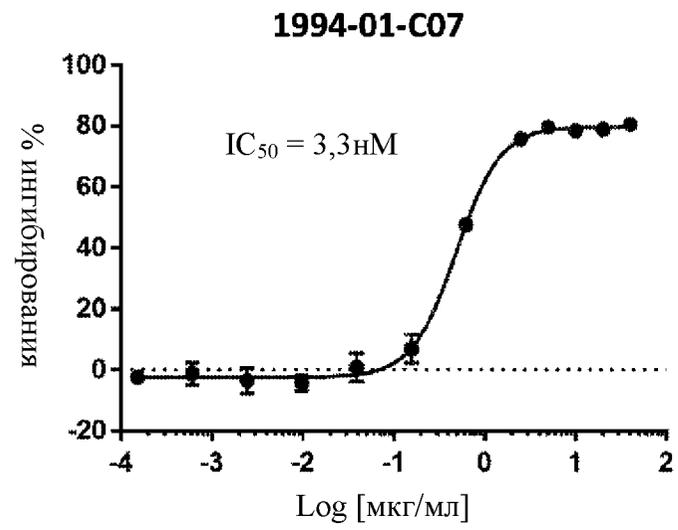
Фиг. 13



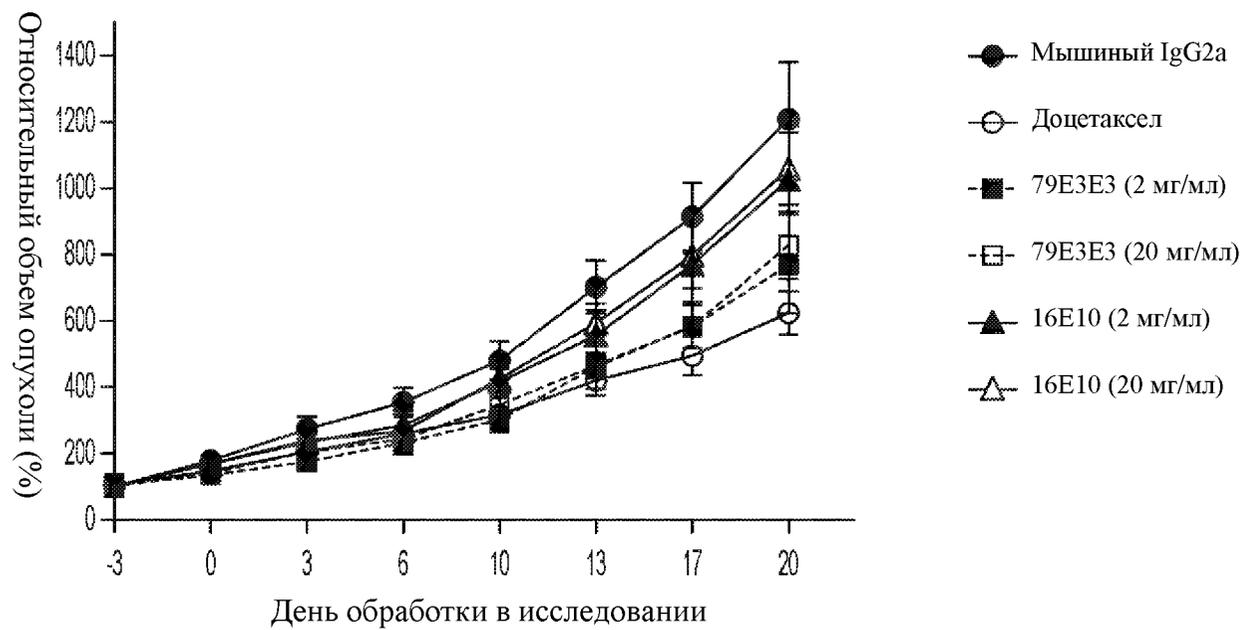
Фиг. 14



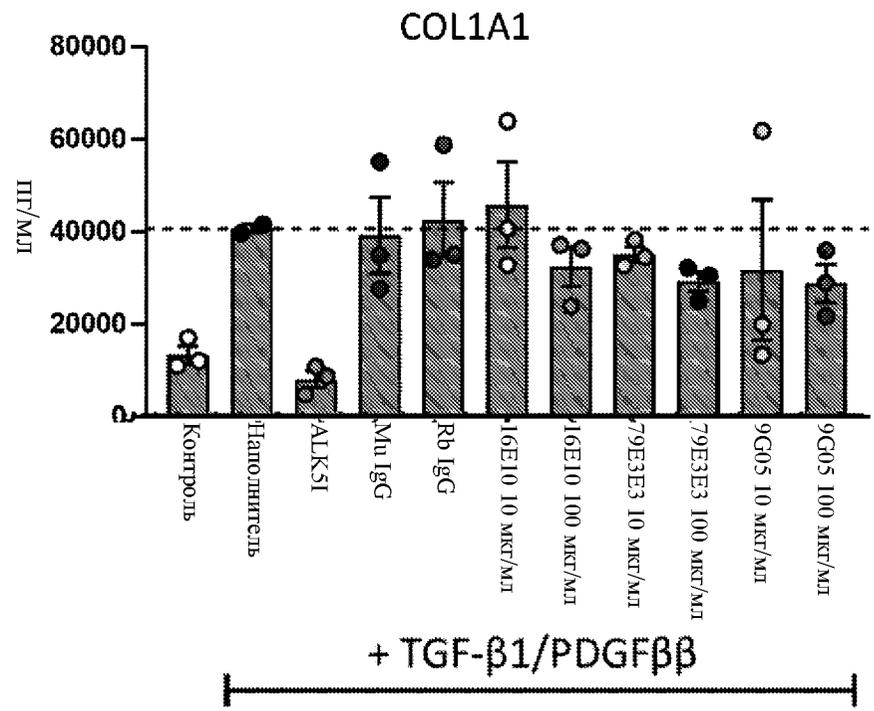
Фиг. 15А



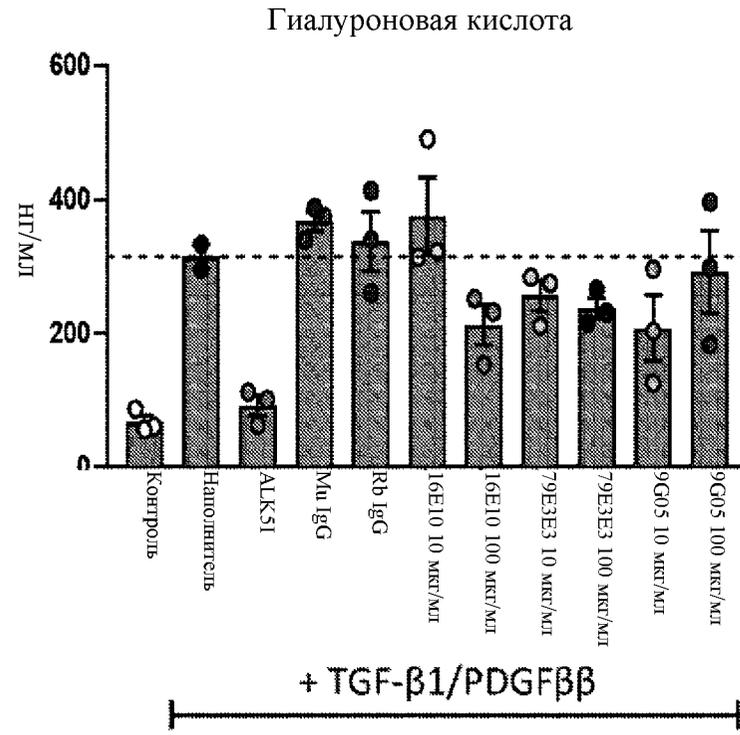
Фиг. 15Б



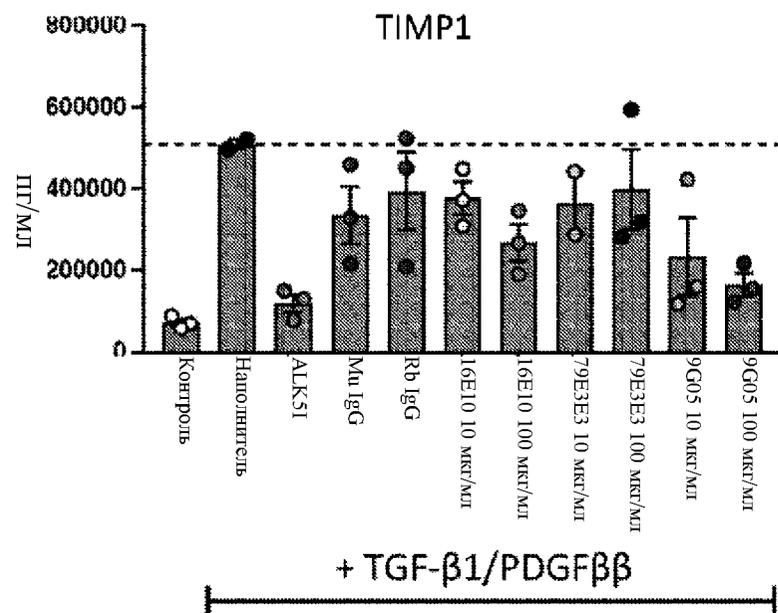
Фиг. 16



Фиг. 17А



Фиг. 17Б



Фиг. 17В