

R U 2 5 3 1 7 5 4 C 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU<sup>(11)</sup> 2 531 754<sup>(13)</sup> C2

(51) МПК  
C07K 16/28 (2006.01)  
C12P 21/08 (2006.01)  
A61K 39/395 (2006.01)  
A61P 19/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010145917/10, 11.04.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
11.04.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
11.04.2008 US 61/190,067

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2012 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 27.10.2014 Бюл. № 30

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 2007/059306 A1, 15.03.2007. WO 2007011363 A2, 25.01.2007. XIAOBIN ZHAO, et al., "Targeting CD37-positive lymphoid malignancies with a novel engineered small modular immunopharmaceutical", BLOOD, 1 OCTOBER 2007, VOLUME 110, NUMBER 7, pp. 2569-2577. RU 2003104016 A, 10.06.2004

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 11.11.2010

(86) Заявка РСТ:  
US 2009/040288 (11.04.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2009/126944 (15.10.2009)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", пат.пов. А.В.Миц, рег.№ 364

(72) Автор(ы):

ТАН,Филип (US),  
САЙМОН,Санди,Александер (US),  
КЕРВЕНИ,Чарльз,Г. (US),  
НИЛССОН,Кристи,Энн (US),  
БРЭДИ,Уильям (US),  
ЛЕДБЭТТЭР,Джеффри,А. (US),  
ХАЙДЭН-ЛЕДБЭТТЭР,Марта,Сьюзан (US),  
ТОМПСОН,Питер,Армстронг (US),  
МОРАЛЕС,Сесиль (US)

(73) Патентообладатель(и):

ЭМЕРДЖЕНТ ПРОДАКТ  
ДИВЕЛОПМЕНТ СИЭТЛ,ЭлЭлСи,US (US)

R U 2 5 3 1 7 5 4 C 2

(54) СВЯЗЫВАЮЩЕЕСЯ С CD37 ИММУНОТЕРАПЕТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО И ЕГО КОМБИНАЦИЯ С БИФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ХИМИОТЕРАПЕТИЧЕСКИМ СРЕДСТВОМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биотехнологии и иммунологии. Представлена молекула, специфически связывающаяся с CD37, содержащая от N-конца до C-конца: (a) CD37-специфическую scFV, содержащую от N-конца до C-конца: (i) гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 GYNMN, CDR2 NIDPYYGGTTYNRKFKG и CDR3 SVGPFDS, (ii) линкер, имеющий от 5 до 30

аминокислот, включительно, и (iii) гуманизированную вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 RASENVYSYLA, CDR2 FAKTLAE и CDR3 QHSDNPWT; (b) шарнирную область; и (c) иммуноглобулиновые области CH2 и CH3. Описаны: нуклеиновая кислота, кодирующая указанную связывающую молекулу; вектор экспрессии, содержащий указанную нуклеиновую кислоту; и клетка-хозяин для

R U 2 5 3 1 7 5 4 C 2

R U 2 5 3 1 7 5 4 C 2

продукции связывающей молекулы, содержащая указанный вектор. Предложено применение указанной связывающей молекулы для получения лекарственного средства для снижения количества В-клеток, лечения заболевания или расстройства, связанного с аномальной активностью В-клеток. Кроме того, описаны композиции, содержащие эффективное количество указанной связывающей молекулы, для снижения количества В-клеток, лечения заболевания или

расстройства, связанного с аномальной активностью В-клеток. Изобретение позволяет получить молекулу scFV, связывающую CD37, имеющую ориентацию вариабельных областей VHVL, с большим выходом и эффективностью по сравнению с молекулой scFV против CD37, которая имеет ориентацию вариабельных областей VLVH. 13 н. и 18 з.п. ф-лы, 17 ил., 13 табл., 12 пр.

R U  
C 2  
5 4  
3 1  
7 5  
2 5  
3 1  
7 5  
4

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2010145917/10, 11.04.2009

(24) Effective date for property rights:  
11.04.2009

Priority:

(30) Convention priority:  
11.04.2008 US 61/190,067

(43) Application published: 20.05.2012 Bull. № 14

(45) Date of publication: 27.10.2014 Bull. № 30

(85) Commencement of national phase: 11.11.2010

(86) PCT application:  
US 2009/040288 (11.04.2009)

(87) PCT publication:  
WO 2009/126944 (15.10.2009)

Mail address:  
129090, Moskva, ul.B.Spasskaja, 25, stroenie 3, OOO  
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",  
pat.pov. A.V.Mits, reg.N 364

(19) RU (11) 2 531 754<sup>(13)</sup> C2

(51) Int. Cl.  
*C07K 16/28* (2006.01)  
*C12P 21/08* (2006.01)  
*A61K 39/395* (2006.01)  
*A61P 19/02* (2006.01)

(72) Inventor(s):

TAN,Filip (US),  
SAJMON,Sandi,Aleksander (US),  
KERVENI,Charl'z,G. (US),  
NILSSON,Kristi,Ehnn (US),  
BREhDI,Uill'jam (US),  
LEDBEhTTEhR,Dzheffri,A. (US),  
KhAJDEhN-LEDBEhTTEhR,Marta,S'juzan  
(US),  
TOMPSON,Piter,Armstrong (US),  
MORALES,Sesil' (US)

(73) Proprietor(s):

EhMERDZhENT PRODAKT DIVELOPMENT  
SIEhTL,EhlEhlSi,US (US)

R U  
2 5 3 1 7 5 4  
C 2

(54) IMMUNOTHERAPEUTIC AGENT COMBINED WITH CD37, AND ITS COMBINATION WITH  
BIFUNCTIONAL CHEMOTHERAPEUTIC AGENT

(57) Abstract:

FIELD: biotechnologies.

SUBSTANCE: invention proposes a molecule that is specifically combined with CD37 and that contains the following from N-end to C-end: (a) CD37-specific scFV containing the following from N-end to C-end: (i) humanized variable region of a heavy chain, which contains CDR1 GYNMN, CDR2 NIDPYGGTTYN RKFKG and CDR3 SVGPFDs, (ii) linker having 5 to 30 aminoacids inclusive, and (iii) humanized variable region of an easy chain containing CDR1 RASENVYSYLA, CDR2 FAKTLAE and CDR3 QHHSDNPWT; (b) a link region; and (c) immunoglobulin regions CH2 and CH3. The following is described: The following is described: nucleic acid coding the above binding molecule; an expression vector containing the above nucleic acid; and a host

cell for production of a binding molecule, which contains the above vector. The invention proposes use of the above binding molecule to obtain a medicinal agent to reduce the number of B-cells, treatment of a disease or an illness, which is related to abnormal activity of B-cells. Besides, the invention describes compositions containing effective number of the above binding molecule to reduce the number of B-cells, treatment of a disease or an illness related to abnormal activity of B-cells.

EFFECT: invention allows obtaining scFV molecule binding CD37, having orientation of variable regions VHVL, with high yield and efficiency in comparison to scFV molecule against CD37, which has orientation of variable regions VLVH.

31 cl, 17 dwg, 13 tbl, 12 ex

## ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с 35 U.S.C. §119(e)

предварительной патентной заявки США №61/190067, поданной 11 апреля 2008, причем эта предварительная заявка включена в настоящий документ в качестве ссылки в полном объеме.

## ОТЧЕТ О СПИСКЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Список последовательностей, приложенный к данной заявке, вместо бумажной копии предоставлен в текстовом формате и, таким образом, включен в качестве ссылки в описание. Текстовый файл, содержащий список последовательностей, называется

SEQUENCE\_LISTING.txt. Текстовый файл размером 295 КБ создан 26 марта 2012.

## ПРЕДПОСЫЛКИ

### Область техники

Настоящее описание в целом относится к композициям и способам для лечения В-клеточных нарушений и, более конкретно, к гуманизированной молекуле

иммунофармацевтического средства на основе модульного белка малого размера (SMIP) к CD37, а также к лекарственным средствам с синергическими комбинациями молекул, специфически связывающихся с CD37, с бифункциональными химиотерапевтическими средствами для применения при лечении или предотвращения аутоиммунных, воспалительных или гиперпролиферативных заболеваний, связанных с В-клетками.

### Описание связанной области техники

В основном иммунная система человека защищает организм от проникающих инородных веществ и патогенов. Одним из компонентов иммунной системы являются В-лимфоциты, также обозначаемые как продуцирующие антитела В-клетки, которые

защищают организм, связывая инородные вещества или патогены и, в некоторых случаях, опосредуя их разрушение. Однако в некоторых случаях иммунная система может функционировать неправильно и приводить к возникновению заболевания. Например, существует множество видов злокачественных опухолей, аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний, в которые вовлечена неконтролируемая пролиферация В-клеток.

В-клетки можно идентифицировать по молекулам на их клеточной поверхности, таким как CD37. CD37 представляет собой сильно гликозилированный белок массой 40-52 кДа, относящийся к тетраспаниновому семейству трансмембранных антигенов клеточной поверхности, который высоко экспрессирован на нормальных

продуцирующих антитела В-клетках, но не на пре-В-клетках или плазмоцитах. Кроме нормальных В-клеток по экспрессии CD37 положительны почти все злокачественные опухоли В-клеточного происхождения, включая хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), неходжкинскую лимфому (НХЛ) и волосатоклеточный лейкоз (Moore et al., J. Pathol. 152:13 (1987); Merson and Brochier, Immunol. Lett. 19:269 (1988); и Faure et al., Am. J. Dermatopathol. 12:122 (1990)).

Разработано несколько специфичных к CD37 иммунотерапевтических средств.

Специфичное к CD37 моноклональное антитело IgG1 мыши, МВ-1, метили <sup>131</sup>I и тестировали в клинических испытаниях для лечения НХЛ (см. Press et al., J. Clin. Oncol. 7:1027 (1989); Bernstein et al., Cancer Res. (Suppl.) 50:1017 (1990); Press et al., Front. Radiat.

Ther. Oncol. 24:204 (1990); Press et al., Adv. Exp. Med. Biol. 303:91 (1991) и Brown et al., Nucl. Med. Biol. 24:657 (1997)). У антитела МВ-1 отсутствуют эффекторные функции Fc, такие как антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ), а “голое” антитело МВ-1 не ингибирует опухолевый рост в модели ксенотрансплантации *in vivo* (Buchsbaum et

al., Cancer Res. 52:6476 (1992)). Кроме того, мышам вводили иммуноконъюгат, содержащий адриамицин, связанный с G28-1, другим мышевым моноклональным антителом к CD37, и показали его интернализацию вместе с адриамицином, который высвобождался внутриклеточно (см. Braslawsky et al., Cancer Immunol. Immunother. 33:

5 367 (1991)). В настоящее время у людей проходит испытание сконструированный слитый белок, названный продуктом иммунофармацевтического средства на основе модульного белка малого размера (SMIP™) к CD37 (см., например, публикации патентных заявок США 2003/0133939 и 2007/0059306).

10 Несмотря на то, что проводилось всестороннее исследование способов лечения на основе антител, в данной области сохраняется потребность в альтернативных или улучшенных композициях и способах для лечения связанных с В-клетками нарушений или заболеваний.

## КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ

15 В одном из аспектов, настоящее описание относится к гуманизированным молекулам, специфически связывающимся с CD37, и способу уменьшения количества В-клеток или 20 лечения заболевания, связанного с аномальной активностью В-клеток, включающему введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества гуманизированной молекулы, специфически связывающейся с CD37, предоставленной по настоящему документу.

25 В определенных вариантах осуществления настоящее описание относится к гуманизированной молекуле, специфически связывающейся с CD37, которая от N-конца до С-конца содержит: (i) гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи, (ii) линкер, как указано в SEQ ID NO:229, (iii) гуманизированную вариабельную область легкой цепи, (iv) шарнирную область IgG1, (v) область С<sub>H</sub>2 IgG1 человека и (vi) область

30 С<sub>H</sub>3 IgG1 человека, где (a) гуманизированная вариабельная область тяжелой цепи от N-конца до С-конца содержит: гуманизированный FR1 тяжелой цепи, CDR1 тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:63, гуманизированный FR2 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:65, гуманизированный FR3 тяжелой цепи, CDR3 тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:67, 68 или 69, и гуманизированный FR4 тяжелой цепи, и (b) гуманизированная вариабельная область легкой цепи от N-конца до С-конца 35 содержит: гуманизированный FR1 легкой цепи, CDR1 легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:61 или 62, гуманизированный FR2 легкой цепи, CDR2 легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:64, гуманизированный FR3 легкой цепи и CDR3 легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:66, и гуманизированный FR4 легкой цепи.

40 В определенных вариантах осуществления указанных выше гуманизированных молекул, специфически связывающихся с CD37, гуманизированный FR1 тяжелой цепи содержит SEQ ID NO:144, гуманизированный FR2 тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 151, FR3 тяжелой цепи содержит SEQ ID NO:158, и FR4 тяжелой цепи содержит SEQ ID NO:161 или 162.

45 В определенных вариантах осуществления любой из указанных выше гуманизированных молекул, специфически связывающихся с CD37, гуманизированный FR1 легкой цепи содержит SEQ ID NO:171, FR2 легкой цепи содержит SEQ ID NO:182, FR3 легкой цепи содержит SEQ ID NO:195 и FR4 легкой цепи содержит SEQ ID NO:206.

В соответствующем аспекте настоящее описание относится к молекуле, специфически связывающейся с CD37, которая содержит аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO:253.

В определенных вариантах осуществления молекула, специфически связывающаяся с CD37, по существу состоит из аминокислотной последовательности, как указано в

SEQ ID NO:253.

В определенных вариантах осуществления молекула, специфически связывающаяся с CD37, состоит из аминокислотной последовательности, как указано в SEQ ID NO:253.

В соответствующем аспекте настоящее описание также относится к выделенной

- 5 молекуле нукleinовой кислоты, которая содержит нуклеотидную последовательность, которая кодирует гуманизированную молекулу, специфически связывающуюся с CD37, предоставленную по настоящему документу.

В другом соответствующем аспекте настоящее описание относится к вектору, который содержит выделенную молекулу нукleinовой кислоты, которая кодирует

- 10 гуманизированную молекулу, специфически связывающуюся с CD37, предоставленную по настоящему документу.

В другом соответствующем аспекте настоящее описание относится к клетке-хозяину, которая содержит указанный выше вектор.

Настоящее описание также относится к композиции, которая содержит

- 15 гуманизированную молекулу, специфически связывающуюся с CD37, предоставленную по настоящему документу, и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте настоящее описание относится к способу уменьшения количества В-клеток или лечения заболевания, связанного с аномальной активностью В-клеток, который включает введение нуждающемуся в этом индивидууму, эффективного

- 20 количества гуманизированной молекулы, специфически связывающейся с CD37, предоставленной по настоящему документу.

В определенных вариантах осуществления заболевание, связанное с аномальной активностью В-клеток, представляют собой В-клеточную лимфому, В-клеточный лейкоз, В-клеточную миелому, заболевание, характеризующееся продукцией аутоантител 25 или заболевание, характеризующееся неадекватной стимуляцией Т-клеток, связанной с В-клеточным путем.

В определенных вариантах осуществления заболевание, характеризующееся продукцией аутоантител, представляет собой идиопатическую воспалительную миопатию, ревматоидный артрит, миастению гравис, болезнь Грейва, сахарный диабет 30 I типа, рассеянный склероз, аутоиммунное заболевание, дерматомиозит, полимиозит или макроглобулинемию Вальденстрема.

В определенных вариантах осуществления заболевание, связанное с аномальной активностью В-клеток, представляет собой хронический лимфолейкоз (ХЛЛ).

В другом аспекте настоящее описание относится к композициям и способам для

- 35 комбинированного применения молекул, специфически связывающихся с CD37, и бифункциональных химиотерапевтических средств для уменьшения количества В-клеток или лечения заболевания, связанного с аномальной активностью В-клеток.

Неожиданным результатом применения этой комбинации было то, что эти соединения действовали синергетически, что приводило к более выраженному уменьшению 40 количества В-клеток.

Например, настоящее описание относится к композиции, которая содержит молекулу, специфически связывающуюся с CD37, и бендамустин.

В определенных вариантах осуществления молекула, специфически связывающаяся с CD37, представляет собой специфичное к CD37 антитело или SMIP, такое как

- 45 гуманизированное антитело или гуманизированное SMIP.

В определенных вариантах осуществления молекула, специфически связывающаяся с CD37, по специфичности связывания с CD37 конкурирует с мАТ G28-1.

В определенных вариантах осуществления молекула, специфически связывающаяся

с CD37, представляет собой гуманизированную молекулу, специфически связывающуюся с CD37, предоставленную по настоящему документу, такую как гуманизированная молекула, специфически связывающаяся с CD37, которая содержит аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO:253, по существу состоит или состоит из нее.

В соответствующем аспекте настоящее описание относится к способу уменьшения количества В-клеток или лечения заболевания, связанного с аномальной активностью В-клеток, включающему введение нуждающемуся в этом индивидууму, эффективного количества молекулы, специфически связывающейся с CD37, и бендамустина.

10 В определенных вариантах осуществления заболевание, связанное с аномальной активностью В-клеток, представляет собой В-клеточную лимфому, В-клеточный лейкоз, В-клеточную миелому, заболевание, характеризующееся продукцией аутоантител, или заболевание, отличающееся неадекватной Т-клеточной стимуляцией, связанной с В-клеточным путем.

15 В определенных дополнительных вариантах осуществления заболевание, характеризующееся продукцией аутоантител, представляет собой идиопатическую воспалительную миопатию, ревматоидный артрит, миастению гравис, болезнь Грейва, сахарный диабет I типа, рассеянный склероз, аутоиммунное заболевание, дерматомиозит, полимиозит или макроглобулинемию Вальденстрема.

20 20 В других определенных вариантах осуществления заболевание, связанное с аномальной активностью В-клеток, представляет собой хронический лимфолейкоз (ХЛЛ).

В определенных вариантах осуществления молекулу, специфически связывающуюся с CD37, и бендамустин вводят одновременно.

25 25 В других определенных вариантах осуществления молекулу, специфически связывающуюся с CD37, и бендамустин вводят последовательно.

В определенных вариантах осуществления молекулу, специфически связывающуюся с CD37, и бендамустин формулируют в одном составе.

30 30 В определенных вариантах осуществления молекула, специфически связывающаяся с CD37, представляет собой специфичное к CD37 антитело или SMIP, такое как гуманизированное антитело или гуманизированное SMIP.

В определенных вариантах осуществления молекула, специфически связывающаяся с CD37, по специфичности связывания с CD37 конкурирует с мАТ G28-1.

35 35 В определенных вариантах осуществления молекула, специфически связывающаяся с CD37, представляет собой гуманизированную молекулу, специфически связывающуюся с CD37, предоставленную по настоящему документу, такую как гуманизированная молекула, специфически связывающаяся с CD37, которая содержит аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO:253, по существу состоит или состоит из нее.

#### 40 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ

На фиг.1 приведено выравнивание аминокислотных последовательностей вариабельных областей тяжелых и легких цепей последовательностей G28.1 мыши (вариабельная область тяжелой цепи: SEQ ID NO:241, вариабельная область легкой цепи: SEQ ID NO:236) и CAS-024 мыши (вариабельная область тяжелой цепи: SEQ ID NO:245, вариабельная область легкой цепи: SEQ ID NO:238), вместе с консенсусной идентичной последовательностью вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи (SEQ ID NO:270 и 271).

На фиг.2A-2D приведены хроматограммы CAS-001, CAS-002, CAS-003 и CAS-024,

полученные эксклюзионной хроматографией (ЭХ). Представляющие интерес пики (POI) содержат 98-99% очищенных молекул SMIP. CAS-024 имеет очень отчетливый и симметричный пик (указывает на гомогенность), тогда как пики CAS-001, CAS-002 и CAS-003 имеют небольшие плечи (после интегрирования плечо составляет

5 приблизительно 35% от POI), что указывает на гетерогенную группу молекул.

Фиг. 3 представляет собой диаграмму, на которой показано, как различные специфичные к CD37 белки SMIP конкурируют с исходной молекулой CAS-006 (химерный белок SMIP к CD37, mV<sub>L</sub>mV<sub>H</sub>) за связывание с CD37 на клетках линии Ramos, что обеспечивает критерий аффинности связывания по сравнению с исходной молекулой.

10 CAS-024 (hV<sub>H</sub>hV<sub>L</sub>) по существу обладает такой же аффинностью к CD37, что и CAS-006, тогда как другие молекулы (CAS-001, CAS-002 и CAS-003, все hV<sub>L</sub>hV<sub>H</sub>) демонстрируют 2-4-кратное снижение аффинности.

Фиг. 4А и 4В представляют собой диаграммы дополнительных анализов конкурентного связывания против CAS-006 (отмечен как SMIP-016 на этих диаграммах).

15 Здесь гибридные молекулы SMIP мыши-человека (mV<sub>H</sub>hV<sub>L</sub> CAS-014 и hV<sub>L</sub>mV<sub>H</sub> CAS-017) обладают аффинностью, которая выше, чем у CAS-006, тогда как CAS-024 демонстрирует такую же аффинность связывания, как и CAS-006, а CAS-003 (hV<sub>L</sub>hV<sub>H</sub>) обладает меньшей аффинностью связывания.

20 На фиг. 5А-5Е представлено конкурентное связывание между несколькими различными антителами к CD37 и CAS-006 (химерная молекула SMIP к CD37).

На фиг. 6А и 6В показано, что CAS-024 статистически превосходил Ритуксан® при лечении *in vivo* в модели фолликулярной лимфомы на животных, как показано (A) частотой выживаемости и (B) долей без опухолей.

25 На фиг. 7 показано, что CAS-024 действует синергетически с химиотерапевтическими средствами флударабином и винкристином с уничтожением клеток лимфомы из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ), клеток Rec-1.

На фиг. 8 представляет собой столбчатую диаграмму, на которой показан уровень истощения лимфоцитов периферической крови у пациентов-людей, которых лечили 30 молекулами SMIP к CD37 по настоящему описанию.

На фиг. 9 представлено истощение количества лимфоцитов и ход лечения пациента ВJB. Пациента ВJB (часть когорты 7) лечили с использованием 3,0 мг/кг на сутки 1, 3 и 5 первой недели, с последующими 3 еженедельными дозами в первом цикле, и такое же лечение проводили во втором цикле. Пациент ВJB продемонстрировал резкое падение 35 количества лимфоцитов (в пределах 48 часов), продемонстрировал уменьшение пальпируемых лимфатических узлов на сутки 4 и продолжает отвечать на лечение.

На фиг. 10 показано истощение лимфоцитов и ход лечения пациента GRP. Пациента GRP (часть когорты 4) лечили с использованием 1,0 мг/кг раз в неделю в течение четырех недель в первом цикле, а затем через два месяца таким же образом лечили во втором 40 цикле. Пациент GRP продемонстрировал резкое уменьшение количества лимфоцитов (в пределах 2 недель), продемонстрировал уменьшение размеров лимфатических узлов при КТ-сканировании на 36%, уменьшение размеров селезенки, улучшенный уровень гемоглобина и продолжает отвечать на лечение.

На фиг. 11 показан график комбинационного индекса (КИ) для ингибирующего 45 действия CAS-024 и бендамустина на рост клеток Rec-1.

На фиг. 12 показано ингибирующее действие хлорамбуцила, отдельно и в комбинации с CAS-024, на рост клеток SU-DHL-6.

На фиг. 13 показан график комбинационного индекса для ингибирующего действия

CAS-024 и хлорамбуцила на рост клеток SU-DHL-6.

На фиг. 14А показано сравнение объемов опухолей у мышей, несущих опухоли, возникшие в результате инъекций клеток DOHH2 и затем обрабатываемые huIgG (IgG человека, R&D Systems), CAS-024, бендамустином и комбинацией CAS-024 и

5 бендамустина. На фиг. 14В показаны объемы опухолей у отдельных мышей на сутки 13 по сравнению с сутками 0.

На фиг. 15 представлены средние объемы опухолей в течение времени у мышей, несущих опухоли, возникшие в результате инъекций клеток DOHH2 и затем обрабатываются huIgG, CAS-024, бендамустином и комбинацией CAS-024 и

10 бендамустина. Значения представляют собой среднее±среднеквадратическая ошибка среднего для каждого суток измерений. После того, как одну или несколько мышей в группе умерщвляют, кривые для каждой группы заканчиваются.

На фиг. 16 представлен процент выживаемости мышей, несущих опухоли, возникшие в результате инъекций клеток DOHH2 и затем обрабатываются huIgG, CAS-024, бендамустином и комбинацией CAS-024 и бендамустина, с течением времени.

На фиг. 17 представлена частота мышей без опухолей с течением времени после обработки huIgG, CAS-024, бендамустином и комбинацией CAS-024 и бендамустина.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В одном из аспектов, настоящее описание относится к молекуле CAS-024 (SEQ ID

20 NO:253), специфически связывающейся с CD37, которая представляет собой гуманизированную версию CAS-006 (белок иммунофармацевтического средства на основе модульного белка малого размера (SMIP), содержащий вариабельные области иммуноглобулина из моноклонального антитела мыши G28-1 к CD37 человека). Белок SMIP CAS-024 неожиданно (1) экспрессировался на уровне приблизительно до величины

25 в 25 раз выше по сравнению с другими гуманизированными версиями CAS-006 (такими как CAS-002, CAS-003; см. примеры 2 и 5), (2) мог связываться с CD37, так же как CAS-006, хотя другие гуманизированные версии не обладали такой способностью (см. примеры 4 и 5), и (3) продуцировался в виде гомогенной группы молекул по сравнению с гетерогенным характером других гуманизированных версий (см. пример 3). Кроме

30 того настоящее описание относится к молекуле CAS-024 (SEQ ID NO:253), специфически связывающейся с CD37, для использования в способах уменьшения количества В-клеток или лечения заболевания, связанного с аномальной активностью В-клеток, включающих введение нуждающемуся в этом индивидууму, эффективного количества CAS-024, предоставленного по настоящему документу.

35 В другом аспекте настоящее описание относится к композициям и способам для комбинированного использования любой молекулы, специфически связывающейся с CD37, и бифункциональных химиотерапевтических средств (таких как бендамустин) для уменьшения количества В-клеток или лечения заболевания, связанного с аномальной активностью В-клеток. Неожиданным результатом применения этой комбинации 40 является то, что эта комбинация соединений действует синергетически и по существу приводит к более эффективному лечебному режиму.

Перед более подробным изложением настоящего описания, для его понимания может оказаться полезным предоставить определения некоторых терминов, используемых в настоящем документе. Дополнительные определения приведены на всем протяжении 45 настоящего описания.

Следует понимать, что в данном описании любой диапазон концентраций, процентный диапазон, диапазон отношений или числовой диапазон включает значение любого числа в пределах указанного диапазона и, когда это приемлемо, его дробных частей

(таких как одна десятая и одна сотая целого числа), если не указано иного. Также следует понимать, что любой указанный в настоящем документе числовой диапазон, относящийся к любому физическому свойству, такому как полимерные субъединицы, размер или плотность, включает любое число в пределах указанного диапазона, если не указано иного. Как применяют в настоящем документе, "приблизительно" или "по существу состоит из" означает  $\pm 20\%$  от указанного диапазона, значения или структуры, если не указано иного. Следует понимать, что формы единственного числа, как применяют в настоящем документе, указывают на "один или несколько" указанных компонентов. Следует понимать, что использование альтернативы (например, "или") обозначает или одну альтернативу, или обе, или любое их сочетание. Как применяют в настоящем документе, термины "включает" и "содержит" используют в качестве синонимов. Кроме того, следует понимать, что отдельные соединения или группы соединений, получаемые из различных сочетаний структур и заместителей, описываемых в настоящем документе, описаны в настоящей заявке в той же степени, как если бы каждое из этих соединений или из группы соединений указано индивидуально. Таким образом, выбор конкретных структур или конкретных заместителей находится в объеме настоящего описания.

"Связывающие домены" или "связывающие области" в соответствии с настоящим описанием могут представлять собой, например, любой белок, полипептид, олигопептид или пептид, способный специфически распознавать и связывать биологическую молекулу (например, CD37) или комплекс из двух и более одинаковых или различных молекул или структуру или агрегат, стабильные или временные. Связывающая область включает любого природного, синтетического, полусинтетического или полученного рекомбинантными способами партнера по связыванию для биологической молекулы или другой представляющей интерес мишени. Для идентификации связывающих доменов по настоящему описанию, которые специфически связываются с конкретной мишенью, известно множество анализов, включая вестерн-блоттинг, ELISA или анализ Biacore.

Связывающие домены и их слитые белки по настоящему описанию могут обладать способностью к связыванию в желаемой степени, включая "специфическое или селективное связывание" мишени, существенно не связывая другие компоненты, присутствующие в тестируемом образце, если они связывают молекулу-мишень с аффинностью или  $K_a$  (т.е., с равновесной константой ассоциации конкретного связывающего взаимодействия с размерностью  $1/M$ ), например, больше или равной приблизительно  $10^5 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^6 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^7 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^8 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^9 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^{10} \text{ M}^{-1}$ ,  $10^{11} \text{ M}^{-1}$ ,  $10^{12} \text{ M}^{-1}$  или  $10^{13} \text{ M}^{-1}$ . "Высокоаффинные" связывающие домены относятся к связывающим доменам с  $K_a$  по меньшей мере  $10^7 \text{ M}^{-1}$ , по меньшей мере  $10^8 \text{ M}^{-1}$ , по меньшей мере  $10^9 \text{ M}^{-1}$ , по меньшей мере  $10^{10} \text{ M}^{-1}$ , по меньшей мере  $10^{11} \text{ M}^{-1}$ , по меньшей мере  $10^{12} \text{ M}^{-1}$ , по меньшей мере  $10^{13} \text{ M}^{-1}$  или больше. "Низкоаффинные" связывающие домены относятся к связывающим доменам с  $K_a$  до  $5 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ , до  $10^7 \text{ M}^{-1}$ , до  $10^6 \text{ M}^{-1}$ , до  $10^5 \text{ M}^{-1}$  или менее. Альтернативно, аффинность можно определить как равновесную константу диссоциации ( $K_d$ ) конкретного связывающего взаимодействия с размерностью  $M$  (например, от  $10^{-5} \text{ M}$  до  $10^{-13} \text{ M}$ ). Аффинности полипептидов связывающих доменов и слитых белков по настоящему описанию можно легко определить с использованием общепринятых способов (см., например, Scatchard et al. (1949) Ann. N.Y. Acad. Sci. 51: 660; и патенты США №№ 5283173, 5468614 или эквивалент).

Термин "молекулы, специфически связывающиеся с CD37" относится к белку, полипептиду, олигопептиду или пептиду, который специфически связывается с CD37 с  $K_a$  по меньшей мере приблизительно  $10^6 \text{ M}^{-1}$  (например, по меньшей мере

5 приблизительно  $10^7 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^8 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^9 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^{10} \text{ M}^{-1}$ ,  $10^{11} \text{ M}^{-1}$ ,  $10^{12} \text{ M}^{-1}$  или  $10^{13} \text{ M}^{-1}$ ).

Термин "связывающий домен, специфичный к CD37" относится к части или домену молекулы, специфически связывающейся с CD37, отвечающим за специфическое связывание молекулы с CD37. Специфичный к CD37 связывающий домен самостоятельно (т.е., без всех остальных частей молекулы, специфически связывающейся с CD37)

10 связывается с CD37 с  $K_a$  по меньшей мере приблизительно  $10^6 \text{ M}^{-1}$  (например, по меньшей мере приблизительно  $10^7 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^8 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^9 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^{10} \text{ M}^{-1}$ ,  $10^{11} \text{ M}^{-1}$ ,  $10^{12} \text{ M}^{-1}$  или  $10^{13} \text{ M}^{-1}$ ).

Специфичный к CD37 связывающий домен самостоятельно может оказаться достаточным в качестве молекулы, специфически связывающейся с CD37.

15 Иллюстративные связывающие домены, специфичные к CD37, включают scFv и Fab-фрагменты, специфичные к CD37, которые можно получать из антител к CD37, таких как моноклональное антитело G28-1.

Если в данном документе не определено явно, каждый из терминов, понимаемых специалистами в данной области, как относящихся к технологии антител, приведен в 20 значении, используемом в данной области. Например, термины " $V_L$ " и " $V_H$ " относятся к вариабельным связывающим областям, происходящим из легкой и тяжелой цепи антитела, соответственно. Вариабельные связывающие области образованы из отдельных, четко выраженных подобластей, которые известны как "определяющие комплементарность области" (CDR) и "каркасные области" (FR). Термины " $C_L$ " и " $C_H$ "

25 относятся к "константной области иммуноглобулина", т.е. к константным областям, происходящим из легкой или тяжелой цепи антитела, соответственно, при этом понятно, что последняя область дополнительно разделяется на домены константной области  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$ ,  $C_{H3}$  и  $C_{H4}$ , в зависимости от изотипа антитела (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM), из

30 которого данная область происходит. Часть доменов константной области образует Fc-область (область "кристаллизующегося фрагмента"), которая содержит домены, отвечающие за эффекторные функции иммуноглобулина, такие как АЗКЦ (антителозависимая клеточная цитотоксичность), КЗЦ (комплемент-зависимая цитотоксичность) и реакция связывания комплемента, связывание с Fc-рецепторами, увеличение времени полужизни *in vivo* относительно полипептида с отсутствием Fc-

35 области, связывание с белком A и, возможно, даже трансплацентарный перенос (см. Capron et al., Nature, 337:525 (1989)). Кроме того, полипептид, содержащий Fc-область, допускает димеризацию или мультимеризацию полипептида.

Шарнирная область" представляет собой аминокислотную последовательность, расположенную между связывающим доменом, специфичным к CD37, и другой областью (например, область  $C_{H2}$ ) в слитом белке и связывающую их так, что слитый белок все еще остается способным к специальному связыванию с CD37 (т.е., с  $K_a$  по меньшей мере приблизительно  $10^6 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^7 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^8 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^9 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^{10} \text{ M}^{-1}$ ,  $10^{11} \text{ M}^{-1}$ ,  $10^{12} \text{ M}^{-1}$  или  $10^{13} \text{ M}^{-1}$ ). В определенных вариантах осуществления шарнирная область представляет собой шарнирную область иммуноглобулина.

"Шарнирная область иммуноглобулина" относится к шарнирной области иммуноглобулина дикого типа или к измененной шарнирной области иммуноглобулина дикого типа.

В соответствии с кристаллографическими исследованиями шарнирную область иммуноглобулина можно дополнительно функционально подразделить на три области: верхняя шарнирная область, центральная область и нижняя шарнирная область. Верхняя шарнирная область включает аминокислоты от карбоксильного конца  $C_H1$  до первого остатка в шарнирной области, который ограничивает подвижность, как правило, до первого остатка цистеина, который образует межцепочечную дисульфидную связь между двумя тяжелыми цепями. Длина верхней шарнирной области коррелирует с сегментной подвижностью антитела. Центральная шарнирная область включает дисульфидные связи между тяжелыми цепями, а нижняя шарнирная область соединяет  $N$ -конец домена  $C_H2$  и включает остатки в  $C_H2$ . Также центральная шарнирная область IgG1 человека содержит последовательность Cys-Pro-Pro-Cys (SEQ ID NO:264), которая при димеризации путем образования дисульфидных связей приводит к образованию циклического октапептида, предположительно действующего в качестве точки вращения, таким образом, придавая подвижность.

Как применяют в настоящем документе "шарнирная область иммуноглобулина дикого типа" относится к природной аминокислотной последовательности, расположенной между областями  $C_H1$  и  $C_H2$  одной цепи антитела и соединяющей их. Она содержит верхнюю шарнирную область, центральную шарнирную область и часть нижней шарнирной области, которая не является частью области  $C_H2$ . Иллюстративной шарнирной областью иммуноглобулина дикого типа является шарнирная область IgG1 человека, как указано в SEQ ID NO:90, в которой от ее  $N$ -конца до ее  $C$ -конца первые десять аминокислот (EPKSCDKTHT, SEQ ID NO:263) происходят из верхней шарнирной области, следующие четыре аминокислоты (CPPC, SEQ ID NO:264) происходят из центрально шарнирной области, а последняя аминокислота (т.е., пролин) является первой аминокислотой в нижней шарнирной области и не является частью  $C_H2$ .

"Измененная шарнирная область иммуноглобулина дикого типа" или "измененная шарнирная область иммуноглобулина" относится к (а) шарнирной области иммуноглобулина дикого типа, содержащей до 30% аминокислотных замен (например, до 25%, 20%, 15%, 10% или 5% аминокислотных замен или делеций), (б) части шарнирной области иммуноглобулина дикого типа длиной, по меньшей мере, 10 аминокислот (например, по меньшей мере 12, 13, 14 или 15 аминокислот), которая содержит до 30% аминокислотных замен (например, до 25%, 20%, 15%, 10% или 5% аминокислотных замен или делеций), или (с) части шарнирной области иммуноглобулина дикого типа, которая содержит центральную шарнирную область (длина которой может составлять 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 или, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислот). Когда измененная шарнирная область иммуноглобулина дикого типа в слитом белке расположена между связывающим доменом, специфичным к CD37, и другой областью (например, областью  $C_H2$ ) и соединяет их, это позволяет слитому белку специфически связываться с CD37 (т.е., с  $K_a$  по меньшей мере приблизительно  $10^6 M^{-1}$ ,  $10^7 M^{-1}$ ,  $10^8 M^{-1}$ ,  $10^9 M^{-1}$ ,  $10^{10} M^{-1}$ ,  $10^{11} M^{-1}$ ,  $10^{12} M^{-1}$  или  $10^{13} M^{-1}$ ). В определенных вариантах осуществления один или несколько остатков цистеина в шарнирной области иммуноглобулина дикого типа можно заменить на один или несколько других аминокислотных остатков (например, один или несколько остатков серина). Измененная шарнирная область иммуноглобулина альтернативно или дополнительно может содержать остаток, где пролин из шарнирной области иммуноглобулина дикого типа, замещен на другой аминокислотный остаток (например,

остаток серина).

"Линкер" относится к аминокислотной последовательности, которая соединяет вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи друг с другом и обеспечивает спейсерную функцию, соответствующую взаимодействию двух связывающих субдоменов так, чтобы полученный полипептид мог специфично связываться с CD37.

Как применяют в настоящем документе, "производное" относится к химически или биологически модифицированной версии соединения, которая структурно соответствует исходному соединению и которую (фактически или теоретически) можно получить из исходного соединения. Как правило, "производное" отличается от "аналога" тем, что исходное соединение может являться исходным веществом для получения "производного", тогда как для получения "аналога" в качестве исходного вещества не обязательно необходимо использовать исходное соединение. Химические или физические свойства производного могут отличаться от химических или физических свойств исходного соединения. Например, производное может являться более гидрофобным, или оно может представлять собой мутантную последовательность, обладающую измененной реакционноспособностью (например, CDR, содержащая аминокислотную замену, которая изменяет ее аффинность к мишени) по сравнению с исходным соединением или последовательностью.

"Связанное с В-клетками нарушение или заболевание" относится к аномальной активности В-клеток или активности, которая отклоняется от нормального, правильного или ожидаемого направления. Например, связанное с В-клетками нарушение или заболевание, может включать несоответствующую пролиферацию клеток с поврежденной или дефектной ДНК или другими клеточными компонентами.

Аномальная активность В-клеток может включать клеточную пролиферацию, отличающуюся неадекватно высокими уровнями деления клеток, неадекватно низкими уровнями апоптоза или и тем, и другим. Для таких заболеваний свойственной может являться, например, наличие единичного или множественных очагов аномальной пролиферации клеток, групп клеток или ткани(ей), злокачественных или

незлокачественных, доброкачественных или злокачественных. Связанное с В-клетками нарушение или заболевание также может включать в себя продукцию аномальных антител, такую как продукция аутоантител или сверхпродукция антител, более желательных при продукции на нормальных уровнях. В настоящем документе также полагают, что аномальная активность В-клеток может происходить в определенных

субпопуляциях В-клеток и не происходить в других субпопуляциях, или может включать в себя несоответствующую стимуляцию Т-клеток, например, путем несоответствующего представления антигена Т-клеткам или посредством другого В-клеточного пути.

"Лечение" относится к терапевтическому лечению или профилактическому/ предотвращающему лечению. Терапевтическое лечение может улучшать, по меньшей мере, один симптом заболевания у индивидуума, получающего лечение, или может задерживать ухудшение прогрессирования заболевания у индивидуума или предотвращать появление дополнительных связанных заболеваний.

"Терапевтически эффективное количество (или доза)" или "эффективное количество (или доза)" специфически связывающейся молекулы или соединения относится к такому количеству соединения, которого достаточно для улучшения одного или нескольких симптомов заболевания, подвергаемых лечению. При применении к отдельному активному компоненту, вводимому отдельно, терапевтически эффективная доза относится к этому ингредиенту отдельно. При применении к комбинации, терапевтически

эффективная доза относится к объединенному количеству активных ингредиентов, которое приводит к терапевтическому эффекту, при периодическом или одновременном введении. В настоящем изобретении, в частности, предусмотрено, что одну или несколько специфически связывающихся молекул можно вводить способами по изобретению, каждую в эффективной дозе.

"Индивидуум, имеющий или предположительно имеющий заболевание, связанное с аномальной активностью В-клеток" представляет собой индивидуума, у которого заболевание или симптом нарушения может быть вызван аномальными активностью В-клеток или В-клеточной пролиферацией, может быть обострен неправильной

- 10 активностью В-клеток или может быть ослаблен путем регулирования активности В-клеток. Примерами таких заболеваний являются В-клеточное злокачественное новообразование или В-клеточная злокачественная опухоль (например, В-клеточная лимфома, В-клеточный лейкоз или В-клеточная миелома), заболевание, характеризующееся продукцией аутоантител, или заболевание, отличающееся
- 15 несоответствующей Т-клеточной стимуляцией, которая вызвана несоответствующим представлением антигена В-клетками Т-клеткам или опосредована другими путями, включающими В-клетки.

Дополнительные определения предоставлены в приведенном ниже подробном описании настоящего описания.

***20 Гуманизированные молекулы, специфически связывающиеся с CD37.***

В одном из аспектов настоящего описание относится к гуманизированным молекулам, специфически связывающимся с CD37. Эти молекулы могут существовать в любой форме, которая содержит гуманизированный специфичный к CD37 связывающий домен, включая гуманизированное антитело к CD37, Fab-фрагмент гуманизированного антитела

- 25 к CD37, гуманизированный специфичный к CD37 одноцепочечный Fv (scFv), гуманизированный специфичный к CD37 белок SMIP, гуманизированный специфичный к CD37 белок PIMS (слитый белок, содержащий компоненты SMIP в обратной ориентации), гуманизированный специфичный к CD37 белок SCORPION, и другие би- или полиспецифические связывающие белки, которые содержат по меньшей мере один
- 30 гуманизированный специфичный к CD37 связывающий домен. Подробное описание белков SMIP и способов их получения можно найти, например, в публикациях патентов США №№ 2003/0133939, 2003/0118592, 2005/0136049 и WO 2005017148. Конструкции и способы получения белков PIMS описаны в заявке США № 12/168875. Способы получения белков SCORPION можно найти, например, в публикации заявки РСТ № WO
- 35 2007/146968. Другие иллюстративные полифункциональные сливные белки можно найти, например, в публикации патентной заявки США № 2006/0051844 и патенте США № 7166707. Определенные би- или полиспецифические связывающие белки могут содержать специфичный к CD37 scFv и один или несколько других связывающих доменов, которые не происходят из иммуноглобулина.

***40 Гуманизированные связывающие домены, специфичные к CD37***

Иллюстративным "гуманизированным связывающим доменом, специфичным к CD37," является вариабельная область иммуноглобулина, специфичная к CD37, которая содержит по меньшей мере одну каркасную область человека.

"Каркасная область человека" относится к каркасной области вариабельной области

- 45 иммуноглобулина дикого типа (т.е., встречающейся в природе) человека, к измененной каркасной области вариабельной области иммуноглобулина человека, где в данной области удалены или заменены (например, одним или несколькими аминокислотными остатками каркасной области из иммуноглобулина, не являющегося иммуноглобулином

человека, в соответствующих положениях) менее чем приблизительно 50% (например, предпочтительно менее чем приблизительно 45%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% или 1%) аминокислот, или к измененной каркасной области вариабельной области иммуноглобулина, не являющегося иммуноглобулином человека, где в данной области удалены или заменены (например, в положениях наружных остатков и/или одним или несколькими аминокислотными остатками каркасной области иммуноглобулина человека в соответствующих положениях) менее чем приблизительно 50% (например, менее чем 45%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% или 5%) аминокислот так, чтобы, в одном из аспектов, снизить иммуногенность.

В определенных вариантах осуществления каркасная область человека представляет собой каркасную область вариабельной области иммуноглобулина дикого типа человека. В других определенных вариантах осуществления каркасная область человека представляет собой измененную каркасную область вариабельной области иммуноглобулина человека с делециями или заменами аминокислот в одном, двух, трех, четырех или пяти положениях. В других определенных вариантах осуществления каркасная область человека представляет собой измененную каркасную область вариабельной области из иммуноглобулина, не являющегося иммуноглобулином человека, с делециями или заменами аминокислот в одном, двух, трех, четырех или пяти положениях.

В определенных вариантах осуществления гуманизированный специфичный к CD37 связывающий домен содержит, по меньшей мере, одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь каркасных областей (FR) человека, выбранных из FR1 легкой цепи человека, FR1 тяжелой цепи человека, FR2 легкой цепи человека, FR2 тяжелой цепи человека, FR3 легкой цепи человека, FR3 тяжелой цепи человека, FR4 легкой цепи человека и FR4 тяжелой цепи человека.

Иллюстративные FR человека приведены в SEQ ID NO:140-146 (FR1 тяжелой цепи человека), SEQ ID NO:147, 150 и 151 (FR2 тяжелой цепи человека), SEQ ID NO:154-160 (FR3 тяжелой цепи человека), SEQ ID NO:161-163, 168 и 169 (FR4 тяжелой цепи человека), SEQ ID NO:170-172, 175 и 177-181 (FR1 легкой цепи человека), SEQ ID NO:182, 184-188 и 191 (FR2 легкой цепи человека), SEQ ID NO:194-198, 203 и 205 (FR3 легкой цепи человека) и SEQ ID NO:206-210 (FR4 легкой цепи человека). Дополнительные иллюстративные FR области человека можно найти в областях FR специфичных к CD37 белков SMIP, предоставляемых по настоящему документу, таких как CAS-001, CAS-002, CAS-003 или CAS-024.

FR человека, которые могут присутствовать в связывающих доменах, специфичных к CD37, также включают варианты иллюстративных FR, предоставленных по настоящему документу, в которых одна или две аминокислоты иллюстративных были заменены или удалены.

В определенных вариантах осуществления гуманизированный специфичный к CD37 связывающий домен содержит (а) гуманизированную вариабельную область легкой цепи, которая содержит FR1 легкой цепи человека, FR2 легкой цепи человека, FR3 легкой цепи человека и FR4 легкой цепи человека, и (б) гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи, которая содержит FR1 тяжелой цепи человека, FR2 тяжелой цепи человека, FR3 тяжелой цепи человека и FR4 тяжелой цепи человека.

Специфичные к CD37 связывающие домены, предоставленные по настоящему документу, также содержат одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR. Такие CDR могут представлять собой CDR, не являющиеся CDR человека, или измененные CDR, не являющиеся CDR человека, выбранные из CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи и CDR1,

CDR2 и CDR3 тяжелой цепи. В определенных вариантах осуществления специфичный к CD37 связывающий домен содержит (а) вариабельную область легкой цепи, которая содержит CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи, и (б) вариабельную область тяжелой цепи, которая содержит CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи.

Иллюстративные CDR включают CDR1 легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:61 (RASENVVSYLA) или в SEQ ID NO:62 (RTSENVVSYLA), CDR1 тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:63 (GYNMN), CDR2 легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:64 (FAKTLAE), CDR2 тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:65 (NIDPYYGGTTYNRKFKG), CDR3 легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:66 (QHHSDNPWT), CDR3 тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:67 (SVGPFDY), CDR3 тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:68 (SVGPFDS), и CDR3 тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:69 (SVGPMDY). Предпочтительная CDR1 легкой цепи представляет собой SEQ ID NO:61 (RASENVVSYLA), а предпочтительная CDR3 тяжелой цепи включает SEQ ID NO:68 (SVGPFDS) или SEQ ID NO:69 (SVGPMDY).

Дополнительные иллюстративные CDR включают CDR1 легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:128 (RTSQNVVSYLA), 129 (RTSESVVSYLA), 130 (RASQSVVSYLA), 131 (RASQSVSSYLA) и 132 (RASQSVSYLA), CDR1 тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:133 (SYMNM) и 134 (SYWIG), CDR2 легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:135 (AASSLQS), 136 (GASTRAT) и 137 (DASN RAT), CDR2 тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:138 (IYPGDSDTRYSPSFQG) и 139 (RIDPSDSYTNYSPSFQG), CDR3 легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:220 (QHHSDNPWT), и CDR3 тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:211 (SVGPMDY), 212 (SVGPFDY), 213 (SVGPMDV), 214 (SVGPFDS), 215 (SVGPFDP), 216 (SVGPFQH), 217 (SVGPFDV), 218 (SVGPFDI) и 219 (SVGPFDL).

Дополнительные иллюстративные CDR включают CDR в специфичных к CD37 белках SMIP, предоставляемых по настоящему документу.

В определенных вариантах осуществления связывающие домены, специфичные к CD37, содержат гуманизированную вариабельную область легкой цепи, которая от ее N-конца до С-конца содержит: FR1 легкой цепи человека, CDR1 легкой цепи, FR2 легкой цепи человека, CDR2 легкой цепи, FR3 легкой цепи человека, CDR3 легкой цепи и FR4 легкой цепи человека.

В определенных вариантах осуществления связывающие домены, специфичные к CD37, содержат гуманизированную вариабельную область легкой цепи, которая от ее N-конца до С-конца содержит: FR1 легкой цепи человека, CDR1 легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:61 или 62, FR2 легкой цепи человека, CDR2 легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:64, FR3 легкой цепи человека, CDR3 легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:66, и FR4 легкой цепи человека. В дополнительных вариантах осуществления связывающие домены, специфичные к CD37, содержат, по существу состоят из или состоят из гуманизированной вариабельной области легкой цепи, которая от ее N-конца до С-конца содержит: FR1 легкой цепи человека, как указано в SEQ ID NO:171, CDR1 легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:61, FR2 легкой цепи человека, как указано в SEQ ID NO:182, CDR2 легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:64, FR3 легкой цепи человека, как указано в SEQ ID NO:195, CDR3 легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:66, и FR4 легкой цепи человека, как указано в SEQ ID NO:206. Дополнительные иллюстративные гуманизированные легкие цепи приведены в SEQ ID NO:237-240 и включают легкие цепи в гуманизированных специфичных к CD37 белках SMIP, предоставляемых по настоящему документу.

В определенных вариантах осуществления связывающие домены, специфичные к

CD37, содержат гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи, которая от ее N-конца до С-конца содержит: FR1 тяжелой цепи человека, CDR1 тяжелой цепи, FR2 тяжелой цепи человека, CDR2 тяжелой цепи, FR3 тяжелой цепи человека, CDR3 тяжелой цепи и FR4 тяжелой цепи человека.

- 5 В определенных вариантах осуществления связывающие домены, специфичные к CD37, содержат гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи, которая от ее N-конца до С-конца содержит: FR1 тяжелой цепи человека, CDR1 тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:63, FR2 тяжелой цепи человека, CDR2 тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:65, FR3 тяжелой цепи человека, CDR3 тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:67, 68 или 69, и FR4 тяжелой цепи человека. В дополнительных вариантах осуществления связывающие домены, специфичные к CD37, содержат, по существу состоят из или состоят из гуманизированной вариабельной области тяжелой цепи, которая от ее N-конца до С-конца содержит: FR1 тяжелой цепи человека, как указано в SEQ ID NO:144, CDR1 тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:63, FR2 тяжелой цепи человека, как указано в SEQ ID NO:151, CDR2 тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:65, FR3 тяжелой цепи человека, как указано в SEQ ID NO:158, CDR3 тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:67, 68 или 69, и FR4 тяжелой цепи человека, как указано в SEQ ID NO:161. Дополнительные иллюстративные гуманизированные легкие цепи приведены в SEQ ID NO:242-245 и включают легкие цепи в гуманизированных специфичных к CD37 белках SMIP, предоставленных по настоящему документу.

В определенных вариантах осуществления связывающие домены, специфичные к CD37, могут находиться в форме Fab- или scFv-фрагмента. В предпочтительном варианте осуществления специфичный к CD37 связывающий домен представляет собой гуманизированный специфичный к CD37 scFv, который содержит вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи, соединенные друг другом линкером. В дополнительных вариантах осуществления вариабельные области легкой и тяжелой цепи гуманизированы и могут содержать гуманизированную вариабельную область легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:238, и гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:245.

- 30 В других дополнительных вариантах осуществления гуманизирована только вариабельная область легкой или только тяжелой цепи. Например, связывающие домены, специфичные к CD37, могут содержать гуманизированную вариабельную область легкой цепи (т.е., вариабельную область легкой цепи, которая содержит, по меньшей мере, одну FR человека) и не принадлежащую человеку вариабельную область тяжелой цепи (например, принадлежащую мыши или крысе). Альтернативно, связывающие домены, специфичные к CD37, могут содержать не принадлежащую человеку вариабельную область легкой цепи (например, принадлежащую мыши или крысе) и гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи (т.е., вариабельную область тяжелой цепи, которая содержит, по меньшей мере, один FR человека). Оба типа связывающих доменов, специфичных к CD37, можно обозначать как "гибридный связывающий домен, специфичный к CD37, состоящий из частей от человека и не от человека" или как "химерный связывающий домен, специфичный к CD37".

В определенных вариантах осуществления С-конец вариабельной области легкой цепи в гуманизированном scFv, специфичном к CD37, соединен с N-концом вариабельной области тяжелой цепи линкером. Таким образом, полученный scFv от его N-конца до его С-конца содержит: вариабельную область легкой цепи, линкер и вариабельную область тяжелой цепи. В других определенных вариантах осуществления С-конец вариабельной области тяжелой цепи в гуманизированном scFv, специфичном к CD37,

соединен с N-концом вариабельной области легкой цепи посредством линкера. Таким образом, полученный scFv от его N-конца до его С-конца содержит: вариабельную область тяжелой цепи, линкер и вариабельную область тяжелой цепи.

В определенных вариантах осуществления линкеры содержат 5-30 аминокислот,

<sup>5</sup> например, 15-25 аминокислот. В определенных вариантах осуществления линкеры содержат  $(\text{Gly}_n\text{Ser})_m$ , где n и m могут представлять собой целое число, независимо

выбранное из диапазона от 1 до 5 (SEQ ID NO:229, 272-293). Например, в определенных вариантах осуществления n представляет собой 4, а m представляет собой 1, 2, 3, 4 или 10 5 (SEQ ID NO:229, 274-275). В определенных вариантах осуществления на N-конце, С- конце или на обоих концах могут присутствовать одна или две аминокислоты, отличных - от Gly или Ser. В других определенных вариантах осуществления для замены Gly или Ser в линкере, который содержит  $(\text{Gly}_n\text{Ser})_m$ , где m и n определены выше, можно использовать одну или две аминокислоты, отличных от Gly или Ser. Иллюстративный линкер содержит последовательность  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_5$ , как указано в SEQ ID NO:229.

<sup>15</sup> Дополнительные иллюстративные последовательности линкеров приведены в SEQ ID NO:225-228.

В определенных вариантах осуществления гуманизированные связывающие домены, специфичные к CD37, или молекулы, специфически связывающиеся с CD37, конкурируют за связывание с CD37 с мАТ G28-1. Т.е., в таких вариантах осуществления, связывание мАТ G28-1 с CD37 в присутствие других связывающих доменов, специфичных к CD37 (таких как моноклональные антитела к CD37), или молекул, специфически связывающихся с CD37, снижено по сравнению со связыванием мАТ G28-1 с CD37 в отсутствие связывающих доменов, специфичных к CD37, или молекул, специфически связывающихся с CD37. В данной области известны анализы конкурентного связывания, такие как описаны в примерах 4-6, и их можно использовать для определения способности данного связывающего домена, специфичного к CD37, или молекулы, специфически связывающейся с CD37, конкурировать с мАТ G28-1 за связывание с CD37.

#### <sup>30</sup> Гуманизированные полипептиды SMIP, специфичные к CD37

В определенных вариантах осуществления молекулы, специфически связывающиеся с CD37, представляют собой полипептиды иммунофармацевтических средств на основе модульных белков малого размера (SMIP), специфичные к CD37. Белки SMIP представляют собой слитые белки связывающего домена и иммуноглобулина, которые, как правило, от их N-концов до С-концов содержат: связывающий домен, происходящий из иммуноглобулина (например, scFv), шарнирную область и эффекторный домен (например, области С<sub>H</sub>2 и С<sub>H</sub>3 IgG). В предпочтительных вариантах осуществления полипептиды SMIP, специфически связывающиеся с CD37, гуманизированы.

Шарнирная область гуманизированного полипептида SMIP, специфически

<sup>40</sup> связывающегося с CD37, может представлять собой шарнирную область иммуноглобулина. В определенных вариантах осуществления шарнирная область представляет собой шарнирную область иммуноглобулина дикого типа, такую как шарнирная область IgG, шарнирная область IgA, шарнирная область IgD, шарнирная область IgE, или ее фрагмент (например, длиной от 4 до 20 или от 5 до 15 аминокислот), <sup>45</sup> который содержит центральную шарнирную область. В определенных предпочтительных вариантах осуществления шарнирная область может представлять собой шарнирную область антитела, выбранную из шарнирных областей IgG1 человека, IgG2 человека, IgG3 человека, IgG4 человека или их фрагментов или вариантов. В

определенных вариантах осуществления шарнирная область представляет собой шарнирную область иммуноглобулина дикого типа или ее часть, такую как шарнирная область иммуноглобулина человека. Иллюстративные шарнирные области для таких вариантов осуществления представляют собой шарнирную область IgG1 дикого типа человека, как указано в SEQ ID NO:90, шарнирную область IgA1 дикого типа человека, как указано в SEQ ID NO:115, шарнирную область IgA2 дикого типа человека, как указано в SEQ ID NO:116, шарнирную область IgG3 дикого типа человека, как указано в SEQ ID NO:118, часть шарнирной области IgG3 человека, как указано в SEQ ID NO: 258, и шарнирную область IgD человека, как указано в SEQ ID NO:127. В определенных вариантах осуществления на N- или C-конце шарнирной области иммуноглобулина дикого типа можно добавить один или несколько аминокислотных остатков как часть структуры конструкции слитого белка. Такие аминокислотные остатки обозначают как "соединительные аминокислоты" (см. таблицу 4).

В определенных вариантах осуществления шарнирная область представляет собой

измененную (мутантную) шарнирную область иммуноглобулина дикого типа, такую как измененная шарнирная область иммуноглобулина IgG дикого типа или измененная часть шарнирной области иммуноглобулина дикого типа. Например, шарнирная область IgG1 дикого типа человека содержит три остатка цистеина - наиболее близкий к N-концу цистеин обозначают как первый остаток цистеина, тогда как самый наиболее близкий к C-концу цистеин в шарнирной области представляет собой третий остаток цистеина. В определенных вариантах осуществления мутантная шарнирная область IgG1 человека содержит только два остатка цистеина, например, шарнирная область IgG1 человека, в которой первый остаток цистеина заменен на серин. В других определенных вариантах осуществления мутантная шарнирная область IgG1 человека содержит только один остаток цистеина. В определенных вариантах осуществления пролин, расположенный ближе к C-концу относительно третьего цистеина в шарнирной области IgG1 человека, заменен, например, на серин. Иллюстративные мутантные шарнирные области IgG1 человека приведены в SEQ ID NO:92, 94, 102, 104, 255, 256, 106, 108, 257, 96, 110, 112, 98 и 100. Иллюстративные мутантные части шарнирных областей IgG3 человека приведены в SEQ ID NO:120, 126, 259-261, 122 и 124. В определенных вариантах осуществления на N- или C-конце мутантной шарнирной области иммуноглобулина можно добавить один или несколько аминокислотных остатков как часть структуры конструкции слитого белка. Примеры таких модифицированных шарнирных областей выделены курсивом в SEQ ID NO:231-235.

В определенных вариантах осуществления шарнирная область содержит или имеет последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 81%, по меньшей мере на 82%, по меньшей мере на 83%, по меньшей мере на 84%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 86%, по меньшей мере на 87%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 89%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% идентична шарнирной области иммуноглобулина дикого типа, такой как шарнирные области IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD и IgE дикого типа человека.

В дополнительных вариантах осуществления измененные шарнирные области могут быть основаны на шарнирной области иммуноглобулина дикого типа (например, на шарнирной области IgG1) и по сравнению с шарнирной областью иммуноглобулина дикого типа содержать одну или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) вставок, одну или

несколько (например, 1, 2, 3 или 4) делеций, одну или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) замен аминокислот (например, консервативные замены аминокислот или неконсервативные замены аминокислот), или сочетание указанных мутаций, но при условии, что модифицированная шарнирная область сохраняет гибкость или жесткость,  
 5 подходящие для правильной ориентации связывающего домена слитого связывающего белка для взаимодействия с его мишенью. Вставка(и), делеция(и) или замена(ы) можно производить в любой части шарнирной области иммуноглобулина дикого типа, включая N- или С-конец или оба конца.

Как описано в настоящем документе, полипептиды SMIP, специфичные к CD37, могут  
 10 содержать область С<sub>H</sub>2 иммуноглобулина. В определенных вариантах осуществления область С<sub>H</sub>2 иммуноглобулина представляет собой область С<sub>H</sub>2 иммуноглобулина дикого типа, такую как область С<sub>H</sub>2 иммуноглобулина дикого типа человека, включая область С<sub>H</sub>2 IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 и IgM дикого типа человека. В  
 15 определенных вариантах осуществления область С<sub>H</sub>2 иммуноглобулина представляет собой область С<sub>H</sub>2 IgG1 человека.

В других определенных вариантах осуществления область С<sub>H</sub>2 иммуноглобулина представляет собой измененную область С<sub>H</sub>2 иммуноглобулина дикого типа. Например,  
 20 измененная область С<sub>H</sub>2 иммуноглобулина дикого типа может представлять собой область С<sub>H</sub>2 IgG1 человека, но с одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью мутациями в положениях от 234 до 238, 253, 279, 310, 318, 320, 322 и 331 (нумерация EU, Ward et al., 1995 Therap. Immunol. 2:77-94). Мутации в таких положениях снижают или устраняют  
 25 активность по антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ), способность связываться с Fc-рецептором и/или способность связывать комплемент.

Как описано в настоящем документе, гуманизированные полипептиды SMIP, специфичные к CD37, могут содержать область С<sub>H</sub>3 иммуноглобулина. В определенных вариантах осуществления полипептид областей С<sub>H</sub>3 иммуноглобулина представляет собой полипептид областей С<sub>H</sub>3 иммуноглобулина дикого типа, включая область С<sub>H</sub>3 дикого типа из иммуноглобулина любого изотипа (например, IgA, IgD, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgE или IgM) из различных видов (т.е., человек, мышь, крыса или другие млекопитающие). В других вариантах осуществления полипептид областей С<sub>H</sub>3 иммуноглобулина представляет собой мутантный полипептид области С<sub>H</sub>3 иммуноглобулина. Мутации в области С<sub>H</sub>3 иммуноглобулина могут находиться в одном или нескольких положениях, которые участвуют в реакции связывания комплемента, например, в положениях H433 или N434.

В определенных вариантах осуществления гуманизированные полипептиды SMIP, специфичные к CD37 могут содержать одну или несколько дополнительных областей.  
 40 Такие дополнительные области могут представлять собой лидерную последовательность на N-конце для секреции экспрессированного полипептида SMIP, дополнительную подобласть Fc (например, область С<sub>H</sub>4 дикого типа или мутантную область С<sub>H</sub>4 IgM или IgE), концевую последовательность на его С-конце для идентификации или очистки  
 45 (например, эпитопные метки для обнаружения или очистки, включая метку из 6 остатков гистидина или эпигоп FLAG) или дополнительные аминокислотные остатки, которые образуются в результате использования конкретных систем экспрессии. Иллюстративные лидерные пептиды по настоящему описанию включают природные лидерные

последовательности или другие последовательности, такие как последовательности, приведенные в SEQ ID NO:223 и 224.

Настоящие описание включает полипептиды SMIP, специфичные к CD37, идентичность которых с полипептидом, как указано в SEQ ID NO:2, составляет, по 5 меньшей мере, 80 процентов (например, 82%, 84%, 85%, 86%, 88%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%), где специфичный к CD37 полипептид SMIP связывается с CD37. В дополнительных вариантах осуществления такие полипептиды, идентичность которых с SEQ ID NO:2 составляет, по меньшей мере, 80%, можно дополнительно гуманизировать. Иллюстративные гуманизированные полипептиды SMIP, специфичные к CD37, содержат, 10 по существу состоят из или состоят из любой аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 52, 80, 82, 84, 86, 88 и 222, в которых удалены лидерные последовательности, а также SEQ ID NO:247-254 и 266-269.

Как применяют в настоящем документе, "идентичность последовательностей"

15 относится к доле аминокислотных остатков в одной последовательности, которые идентичны аминокислотным остаткам в другой эталонной полипептидной последовательности после выравнивания последовательностей и, при необходимости, введения пропусков для достижения максимального процента идентичности последовательностей, и не рассматривая любые консервативные замены как долю 20 идентичности последовательностей. Значения процента идентичности последовательностей получали посредством программного обеспечения NCBI BLAST 2.0, как определено в Altschul et al. (1997) "Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs", Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, с параметрами, установленными на значения по умолчанию.

25 В предпочтительном варианте осуществления настоящее описание относится к гуманизированному полипептиду SMIP, специальному к CD37, который от N-конца до С-конца содержит: гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи ( $V_H$ ), линкер ( $G_4S_5$ ) (SEQ ID NO:229), гуманизированную вариабельную область легкой цепи ( $V_L$ ), измененную шарнирную область IgG1, область  $C_H2$  IgG1 человека и область  $C_H3$  30 IgG1 человека. Гуманизированная вариабельная область тяжелой цепи от ее N-конца до ее С-конца содержит: FR1 тяжелой цепи человека, CDR1 тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:63, FR2 тяжелой цепи человека, CDR2, как указано в SEQ ID NO:65, FR3 тяжелой цепи человека, CDR3, как указано в SEQ ID NO:67, 68 или 69, и FR4 тяжелой 35 цепи человека. Гуманизированная вариабельная область легкой цепи от ее N-конца до ее С-конца содержит: FR1 легкой цепи человека, CDR1 легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:61 или 62, FR2 легкой цепи человека, CDR2 легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:64, FR3 легкой цепи человека и CDR3 легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:66, и FR4 легкой цепи человека.

40 В определенных указанных выше предпочтительных вариантах осуществления FR1, FR2 и FR3 тяжелой цепи человека содержат SEQ ID NO:144, 151 и 158, соответственно, а FR4 тяжелой цепи содержит SEQ ID NO:161 или 162. В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления FR1, FR2, FR3 и FR4 легкой цепи человека содержат SEQ ID NO:171, 182, 195 и 206, соответственно. Альтернативно эти 45 последовательности содержат и тяжелые, и легкие цепи.

Белок SMIP CAS-024 неожиданно (1) экспрессировался на уровне приблизительно до величины в 25 раз выше по сравнению с другими гуманизированными версиями CAS-006 (такими как CAS-002, CAS-003; см. примеры 2 и 5), (2) мог связываться с CD37,

также как CAS-006, хотя другие гуманизированные версии не обладали такой способностью (см. примеры 4 и 5), и (3) продуцировался в виде гомогенной группы молекул по сравнению с гетерогенным характером других гуманизированных версий (см. пример 3). В предпочтительном варианте осуществления в настоящем описании

- 5 предоставлен белок, специфически связывающийся с CD37, который содержит или состоит из CAS-024 (SEQ ID NO:253). В частности, эта гуманизированная молекула, специфически связывающаяся с CD37, имеет по существу такую же аффинность связывания с CD37, как и исходная химерная молекула (CAS-006, белок SMIP, содержащий вариабельные области иммуноглобулина из моноклонального антитела
- 10 мыши G28-1 к CD37 человека) в отличие от других гуманизированных молекул, экспрессирован на высоких уровнях по сравнению с другими гуманизированными молекулами и/или демонстрирует высокую степень гомогенности после очистки, например, посредством эксклюзационной хроматографии (ЭХ), в отличие от других гуманизированных молекул. Кроме того, показано, что эта молекула CAS-024,
- 15 специфически связывающаяся с CD37, эффективно ингибирует опухолевый рост и вызывает длительную ремиссию опухоли.

Настоящее описание также относится к выделенной молекуле нукleinовой кислоты, содержащей нуклеотидную последовательность, кодирующую гуманизированные молекулы, специфически связывающиеся с CD37, и их компоненты, включая

- 20 принадлежащие человеку или гуманизированные FR, CDR, гуманизированные вариабельные области легкой цепи, гуманизированные вариабельные области тяжелой цепи, гуманизированные scFv и гуманизированные полипептиды SMIP. Иллюстративные выделенные молекулы нукleinовой кислоты, кодирующие гуманизированные полипептиды SMIP, специфичные к CD37, включают молекулы нукleinовой кислоты, и
- 25 содержащие SEQ ID NO:5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 51, 79, 81, 83, 85, 87 и 221. В одном из вариантов осуществления настоящее описание относится к векторам, содержим эти молекулы нукleinовой кислоты, и клеткам-хозяевам, содержащим эти векторы.

Настоящее описание также относится к способу получения полипептидов,

- 30 описываемых в настоящем документе, который включает культивирование клеток-хозяев в условиях, подходящих для экспрессии полипептидов, и, необязательно, выделение полипептидов из культуры.

#### Соединения, пригодные для комбинированного лечения

Настоящее описание также относится к комбинированному лечению с применением

- 35 любых молекул, специфически связывающихся с CD37, известных в данной области или описываемых в настоящем документе, и бифункциональных химиотерапевтических средств (например, бендамустина).

Молекулы, специфически связывающиеся с CD37, которые можно использовать для комбинированного лечения, могут существовать в любой форме, которая содержит

- 40 связывающий домен, специфичный к CD37, включая антитело к CD37, Fab-фрагмент антитела к CD37, специфичный к CD37 одноцепочечный Fv (scFv), специфичный к CD37 SMIP, специфичный к CD37 PIMS, специфичный к CD37 SCORPION и другие би- или полиспецифические связывающие белки, которые содержат по меньшей мере один белок, специфически связывающийся с CD37.

- 45 В определенных вариантах осуществления молекулы, специфически связывающиеся с CD37, пригодные для комбинированного лечения с бифункциональным химиотерапевтическим средством, являются специфичные к CD37 антитела. Такие антитела включают антитела, используемые для характеризации антигена CD37 на

Third HLDA Workshop, т.е., HD28, G28-1, HH1, BI14, WR17 и F93G6 (см. Ling and MacLennan, стр. 302-335 в "Leucocyte Typing III. White Cell Differentiation Antigens", Oxford University Press (1987)). Другие специфичные к CD37 антитела, пригодные для комбинированного лечения, включают RFB-7, Y29/55, MB-1, M-B371, M-B372 и IPO-24 (см. Moldenhauer, J. Biol., Regul. Homeost. Agents, 14: 281-283 (2000), где указано что все эти антитела распознают только один эпитоп CD37, и Schwartz-Albiez et al., 14: 905-914 (1988), где указано что этот эпитоп находится в углеводном остатке CD37). Другим специфичным к CD37 антителом, пригодным для комбинированного лечения, является S-B3 (Biosys).

В определенных вариантах осуществления молекулами, специфически связывающимися с CD37, пригодными для комбинированного лечения с бифункциональным химиотерапевтическим средством, являются полипептиды SMIP, специфичные к CD37. Иллюстративный полипептид SMIP содержит SEQ ID NO:2. Дополнительные иллюстративные полипептиды SMIP включают полипептиды, описанные в WO2005017148, такие как (1) scFv G28-1 (SSS-S) H WC<sub>H</sub>2 WC<sub>H</sub>3, содержащий scFv G28-1, измененную шарнирную область IgG1 человека, в которой все три остатка цистеина и пролин, расположенный ближе к С-концу, чем третий цистеин в шарнирной области IgG1 человека, заменены на остатки серина, и домены C<sub>H</sub>2 и C<sub>H</sub>3 IgG1 дикого типа человека; (2) scFv G28-1 IgAH WC<sub>H</sub>2 WC<sub>H</sub>3, содержащий scFv G28-1, часть шарнирной области IgA человека и домены C<sub>H</sub>2 и C<sub>H</sub>3 IgG1 человека; (3) scFv G28-1 VHL11S (SSS-S) H WC<sub>H</sub>2 C<sub>H</sub>3, содержащий scFv G28-1, измененную шарнирную область IgG1 человека, в которой все три остатка цистеина и пролин, расположенный ближе к С-концу, чем третий цистеин в шарнирной области, заменены на остатки серина, и домены C<sub>H</sub>2 и C<sub>H</sub>3 IgG1 человека, где лейцин в положении 11 вариабельной области тяжелой цепи заменен на серин; (4) scFv G28-1 VHL11S (CSS-S) H WC<sub>H</sub>2 C<sub>H</sub>3, содержащий scFv G28-1, измененную шарнирную область IgG1 человека, в которой остатки цистеина во втором и третьем положении и пролин, расположенный ближе к С-концу, чем третий цистеин, заменены на остатки серина, и домены C<sub>H</sub>2 и C<sub>H</sub>3 IgG1 человека, где лейцин в положении 11 вариабельной области тяжелой цепи заменен на серин; (5) scFv G28-1 VHL11S (CSC-S) H WC<sub>H</sub>2 C<sub>H</sub>3, содержащий scFv G28-1, измененную шарнирную область IgG1 человека, в которой остаток цистеина во втором положении и пролин, расположенный ближе к С-концу, чем цистеин в третьем положении, заменены на остатки серина, и домены C<sub>H</sub>2 и C<sub>H</sub>3 IgG1 человека, где лейцин в положении 11 вариабельной области тяжелой цепи заменен на серин; (6) scFv G28-1 VH11S (SSC-P) H WC<sub>H</sub>2 WC<sub>H</sub>3, содержащий scFv G28-1, измененную шарнирную область IgG1 человека, в которой первый и второй остатки цистеина в шарнирной области заменены на остатки серина, и домены C<sub>H</sub>2 и C<sub>H</sub>3 IgG1 человека, где лейцин в положении 11 вариабельной области тяжелой цепи заменен на серин; (7) scFv G28-1 VH11S (SCS-S) H WC<sub>H</sub>2 WC<sub>H</sub>3, содержащий scFv G28-1, измененную шарнирную область IgG1 человека, в которой первый и третий остатки цистеина и пролин, расположенный ближе к С-концу, чем третий цистеин в шарнирных областях, заменены на остатки серина, и домены C<sub>H</sub>2 и C<sub>H</sub>3 IgG1 человека, где лейцин в положении 11 вариабельной области тяжелой цепи заменен на серин; (8) scFv G28-1 VHL11S (CCS-P) H WC<sub>H</sub>2 WC<sub>H</sub>3, содержащий scFv G28-1, измененную шарнирную область IgG1 человека, в которой третий остаток цистеина

в шарнирной области заменен на серин, и домены С<sub>H</sub>2 и С<sub>H</sub>3 IgG1 человека, где лейцин в положении 11 вариабельной области тяжелой цепи заменен на серин (9) scFv G28-1 VHL11S (SCC-P) H WC<sub>H</sub>2 WC<sub>H</sub>3, содержащий scFv G28-1, измененную шарнирную область IgG1 человека, в которой первый цистеин заменен на серин, и домены С<sub>H</sub>2 и С<sub>H</sub>3 человека, где лейцин в положении 11 вариабельной области тяжелой цепи заменен на серин; (10) scFv G28-1 VHL11S mIgE С<sub>H</sub>2 С<sub>H</sub>3 С<sub>H</sub>4, содержащий scFv G28-1 и области С<sub>H</sub>2, С<sub>H</sub>3 и С<sub>H</sub>4 IgE мыши, где лейцин в положении 11 вариабельной области тяжелой цепи заменен на серин; (11) scFv G28-1 VHL11S mIgA WIgAC<sub>H</sub>2 T4С<sub>H</sub>3, содержащий scFv G28-1, шарнирную область IgA мыши и С<sub>H</sub>2 IgA дикого типа и укороченный домен С<sub>H</sub>3 IgA с отсутствием 4 C-концевых аминокислот GTCY (SEQ ID NO:265); (12) scFv G28-1 VHL11S hIgE С<sub>H</sub>2 С<sub>H</sub>3 С<sub>H</sub>4, содержащий scFv G28-1 и области С<sub>H</sub>2, С<sub>H</sub>3 и С<sub>H</sub>4 IgE человека, где лейцин в положении 11 вариабельной области тяжелой цепи заменен на серин; и (13) scFv G28-1 VHL11S hIgAH WIgAC<sub>H</sub>2 ТС<sub>H</sub>3, содержащий scFv G28-1, часть шарнирной области IgA человека, С<sub>H</sub>2 IgA дикого типа и укороченный домен С<sub>H</sub>3 IgA с отсутствием 4 C-концевых аминокислот GTCY (SEQ ID NO:265), где лейцин в положении 11 вариабельной области тяжелой цепи заменен на серин.

В определенных вариантах осуществления молекулы, специфически связывающиеся с CD37, пригодные для комбинированного лечения с бифункциональным химиотерапевтическим средством, представляют собой гуманизированные молекулы, специфически связывающиеся с CD37, описываемые в настоящем документе, включая гуманизированные антитела к CD37, Fab-фрагменты гуманизированных антител к CD37, гуманизированный специфичный к CD37 белок PIMS, гуманизированный специфичный к CD37 белок SCORPION и другие би- или полиспецифически связывающиеся белки, которые содержат, по меньшей мере, один гуманизированный белок, специфически связывающийся с CD37, в частности, гуманизированный одноцепочечный Fv (scFv), специфичный к CD37, и гуманизированные полипептиды SMIP, специфичные к CD37.

Определенные молекулы, специфически связывающиеся с CD37, рассматриваемые в настоящем описании, обладают аффинностями к CD37 приблизительно от 0,5 до приблизительно 10 нМ. Другим признаком определенных связывающих CD37 молекул, рассматриваемых в настоящем описании, является то, что они обладают временем полужизни в кровотоке приблизительно от 5 до приблизительно 30 суток.

В определенных вариантах осуществления молекулы, специфически связывающиеся с CD37, обладают способностью конкурировать по специфичности связывания с CD37 с мАТ G28-1.

Бендамустин (4-[5-[бис(2-хлорэтил)амино]-1-метилбензимидазол-2-ил]бутановая кислота) представляет собой азотистый иприт с алкилирующей и антиметаболической активностью. Бендамустин содержит алкилирующую группу и бензимидазольное кольцо. Алкилирующая группа позволяет метаболитам бендамустина алкилировать и сшивать макромолекулы, что приводит к ингибированию синтеза ДНК, РНК и белка и впоследствии к апоптозу. Бензимидазольное кольцо может позволять бендамустину выступать в качестве аналога пуринов. Гидрохлорид бендамустина имеет торговые названия ТРЕАНДА® и РИБОМУСТИН®.

Хотя бендамустин или его соли являются предпочтительными терапевтическими средствами, которые можно использовать в комбинации с молекулами, специфически связывающимиися с CD37, также в комбинации с молекулами, специфически

связывающимися с CD37, по настоящему описанию, можно использовать другие терапевтические средства, которые содержат одну или несколько алкилирующих групп и способны функционировать в качестве аналога пуринов.

Как используют в настоящем документе, термин "алкилирующая группа" относится

- 5 к группе, которая позволяет соединению, содержащему эту группу, присоединять алкильную группу к ДНК. Соединение, которое содержит алкилирующую группу, можно обозначить как "алкилирующее средство". В определенных вариантах осуществления алкилирующими средствами являются азотистые иприты.

Термин "аналог пуринов" относится к антиметаболиту, который имитирует структуру

- 10 метаболических пуринов (например, аденина и гуанина) и содержит один, два, три или четыре заместителя в кольце пурина, которые отличаются от метаболических пуринов. Иллюстративные аналоги пурина включают азатиоприн, меркаптопурин, тиогуанин, флударабин, пентостатин и кладрибин.

Терапевтическое средство "способно функционировать в качестве аналога пуринов"

- 15 если оно обладает, по меньшей мере, одной функцией аналога пуринов. Иллюстративные функции аналогов пуринов включают нарушение или ингибирование синтеза пуриновых нуклеотидов, метаболизм пуриновых нуклеотидов, синтез нуклеиновых кислот, процессинг нуклеиновых кислот или функционирование нуклеиновых кислот, например, ингибирование рибонуклеотидредуктазы, ДНК-полимеразы, аденоzinдеаминазы, и  
20 встраивание в ДНК или РНК.

#### Композиции и способы

- В одном из аспектов настоящее описание относится к способу уменьшения количества В-клеток или лечения заболевания, связанного с аномальной активностью В-клеток, включающему введение нуждающемуся в этом индивидууму (т.е., индивидууму, 25 страдающему или предположительно страдающему заболеванием, связанным с аномальной активностью В-клеток) эффективного количества гуманизированной молекулы, специфически связывающейся с CD37, предоставляемой по настоящему документу (например, CAS-024).

- В другом аспекте настоящее описание относится к способу уменьшения количества 30 В-клеток или лечения заболевания, связанного с аномальной активностью В-клеток, включающему введение нуждающемуся в этом индивидууму, эффективного количества молекулы, специфически связывающейся с CD37 (например, CAS-024) и бифункционального химиотерапевтического средства (например, бендамустина). Как описано выше, молекулы, специфически связывающиеся с CD37, пригодные для 35 комбинированного лечения с бифункциональным химиотерапевтическим средством, не ограничены гуманизированными молекулами, специфически связывающимися с CD37, но также включают другие молекулы, специфически связывающиеся с CD37, которые не являются гуманизированными.

- В одном из вариантов осуществления композиция содержит терапевтическое средство, 40 связывающееся с CD37, и бифункциональное химиотерапевтическое средство, которые действуют синергетически и уменьшают количество В-клеток или лечат заболевание, связанное с аномальной активностью В-клеток. Два или более соединения, которые действуют синергетически, взаимодействуют так, что комбинированный эффект соединений превышает сумму индивидуальных эффектов каждого соединения при 45 раздельном введении (см., например, Berenbaum, Pharmacol. Rev. 41:93, 1989). Например, взаимодействие между иммунофармацевтическим средством на основе модульного белка малого размера, направленного к CD37, и другим средством или соединением, можно анализировать с помощью множества теоретических и эмпирических моделей

(см., например, Ouzounov et al., Antivir. Res. 55:425, 2002). В часто используемом способе для анализа взаимодействия между комбинируемыми средствами используют построение изобол (кривых равных эффектов, также обозначаемых как изоболограммы), на которых комбинация средств ( $d_a, d_b$ ) обозначается точкой на графике, оси которого представляют собой оси доз отдельных средств (см., например, Ouzounov et al., выше; также см. Tallarida, J. Pharmacol. Exp. Therap. 298:865, 2001).

Другой известный в данной области способ анализа взаимодействий лекарственных средств (антагонизм, аддитивность, синергизм) включает определение комбинаторных индексов (КИ), соответствующее принципу среднего эффекта с предоставлением оценок значений  $IC_{50}$  соединений, вводимых по отдельности и в сочетании (см., например, Chou. In Synergism and Antagonism Chemotherapy. Eds. Chou and Rideout. Academic Press, San Diego Calif., страницы 61-102, 1991; программное обеспечение Calcusyn™). Значение КИ менее единицы обозначает синергетическое действие, равное единице обозначает аддитивное действие, а превышающее единицу означает антагонизм.

Еще одним иллюстративным способом является способ независимого действия (Pritchard and Shipman, Antiviral Res. 14:181, 1990; Pritchard and Shipman, Antiviral Therapy 1:9, 1996; программное обеспечение MACSYNERGY™ II, University of Michigan, Ann Arbor, Mich.). Программное обеспечение MACSYNERGY™ II позволяет трехмерный (3D) анализ взаимодействий соединений посредством сравнения вычисленной аддитивной поверхности с наблюдаемыми с получением дифференциальных графиков, которые выявляют участки (в виде объемной области) статистически больше ожидаемых (синергизм) или меньше ожидаемых (антагонизм) взаимодействий соединений. Например, композицию, содержащую молекулу, специфически связывающуюся с CD37, и бифункциональное химиотерапевтическое средство, изменяющую вирусную репликацию, следует рассматривать как обладающую синергической активностью или обладающей синергическим эффектом, когда объемная область получаемого синергизма, который вычисляют по объему синергических пиков, предпочтительно приблизительно на 15% больше чем аддитивный эффект (то есть эффектов каждого средства по отдельности, сложенных вместе), или предпочтительно приблизительно в 2-10 раз больше аддитивного эффекта, или предпочтительно приблизительно в 3-5 или более раз больше аддитивного эффекта.

В дополнительных вариантах осуществления молекулу, специфически связывающуюся с CD37, и бифункциональное химиотерапевтическое средство можно вводить для оказания синергетического действия при лечении В-клеточных злокачественных новообразований или В-клеточных злокачественных опухолей. В-клеточные злокачественные новообразования или В-клеточные злокачественные опухоли включают В-клеточные лимфомы [такие как различные формы болезни Ходжкина, неходжкинская лимфома (НХЛ) или лимфомы центральной нервной системы], лейкозы [такие как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), волосатоклеточный лейкоз и хронический миобластный лейкоз] и миеломы (такие как множественная миелома). Дополнительные виды В-клеточных злокачественных опухолей включают мелкоклеточную лимфому, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмоцитарную миелому, солитарную плазматому кости, экстраоссальную плазмоцитому, экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны лимфоидной ткани слизистых оболочек, нодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, фолликулярную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому, медиастинальную (тимическую)

В-клеточную крупноклеточную лимфому, интраваскулярную В-клеточную крупноклеточную лимфому, первичную экссудативную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, В-клеточную пролиферацию неопределенного онкогенного потенциала, лимфоматоидный гранулематоз и посттранспланационное лимфопролиферативное

нарушение.

Лимфома Беркитта (или "В-клеточное злокачественное новообразование Беркитта", или "опухоль Беркитта", или "злокачественная лимфома Беркитта") представляет собой злокачественную опухоль лимфатической системы (в частности, В-лимфоцитов). Ее можно подразделить на три основных клинических варианта: эпидемический,

спорадический и связанный с иммунодефицитом варианты.

Неберкиттовские В-клеточные злокачественные опухоли включают в качестве неограничивающих примеров В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)/мелкоклеточную лимфому, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), лимфоплазмоцитарную лимфому (включая в качестве

неограничивающих примеров, макроглобулинемию Вальденстрема), лимфомы маргинальной зоны (включая в качестве неограничивающих примеров, В-клеточную лимфому маргинальной зоны селезенки, нодальную лимфому маргинальной зоны и экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны лимфоидной ткани слизистых оболочек), волосатоклеточный лейкоз, плазмоцитарную миелому/

плазмоцитому, фолликулярную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ), диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому, трансформирующуюся В-клеточную крупноклеточную лимфому, медиастинальную В-клеточную крупноклеточную лимфому, интраваскулярную В-клеточную крупноклеточную лимфому, первичную экссудативную лимфому и неберкиттовскую неходжкинскую

лимфому (НХЛ).

Нарушения, характеризующиеся продукцией аутоантител, часто считают аутоиммунными заболеваниями. Аутоиммунные заболевания включают в качестве неограничивающих примеров: артрит, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, остеоартрит, полихондрит, псoriатический артрит, псориаз, дерматит,

полимиозит/дерматомиозит, миозит с включенными тельцами, воспалительный миозит, токсический эпидермальный некролиз, системную склеродерию и склероз, синдром Тибьержа-Вейсенбаха, реакции, связанные с воспалительным заболеванием кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, респираторный дистресс-синдром, респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), менингит, энцефалит, увеит, колит,

гломерулонефрит, аллергические состояния, экзему, астму, состояния, в которые вовлечена инфильтрация Т-клетками и хронические воспалительные реакции, атеросклероз, аутоиммунный миокардит, нарушение адгезии лейкоцитов, системную красную волчанку (СКВ), подострую кожную красную волчанку, дискоидную волчанку, миелит при волчанке, энцефалит при волчанке, ювенильный диабет, рассеянный склероз,

аллергический энцефаломиелит, нейромиелит зрительного нерва, ревматическую атаку, хорею Сиденгама, иммунные реакции, связанные с острой и замедленной гиперчувствительностью, опосредованной цитокинами и Т-лимфоцитами, туберкулез, саркоидоз, гранулематоз, включая гранулематоз Вегенера и болезнь Черджа-Страсса, агранулоцитоз, васкулит (включая васкулит/ангит при гиперчувствительности, ANCA

и ревматоидный васкулит), апластическую анемию, анемию Даймонда-Блекфена, иммунную гемолитическую анемию, включая аутоиммунную гемолитическую анемию (АИГА), пернициозную анемию, истинную эритроцитарную аплазию (ИЭА), недостаточность VIII фактора, гемофилию А, аутоиммунную нейтропению,

панцитопению, лейкопению, заболевания, в которых участвует лейкоцитарный диапедез, воспалительные заболевания центральной нервной системы (ЦНС), синдром полиорганной недостаточности, миастению гравис, заболевания, опосредованные комплексами антиген-антитело, антигломерулярное заболевание базальной мембранны, 5 синдром антифосфолипидных антител, аллергический неврит, болезнь Бехчета, синдром Кастлмана, синдром Гудпасчера, миастенический синдром Ламберта-Итона, болезнь Рейно, синдром Съергена, синдром Стивенса-Джонсона, отторжение трансплантата солидного органа, реакция "трансплантант против хозяина" (РТПХ), буллезный пемфигоид, обыкновенная пузырчатка, аутоиммунные полиэндокринопатии, 10 серонегативные спондилоартропатии, синдром Рейтера, синдром скованного человека, гигантоклеточный артериит, иммунный нефрит, IgA нефропатию, IgM полинейропатии или IgM-опосредованную нейропатию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпурой (ИТП), тромбическую тромбоцитопеническую пурпурой (ТТП), болезнь Шенлейн-Геноха, аутоиммунную тромбоцитопению, аутоиммунные заболевания яичек или 15 яичников, включая аутоиммунный орхит и оофорит, первичный гипотиреоз; аутоиммунные эндокринные заболевания, включая аутоиммунный тиреоидит, хронический тиреоидит (тиреоидит Хашимото), подострый тиреоидит, идиопатический гипотиреоз, болезнь Аддисона, болезнь Грейва, аутоиммунные полигlandулярные синдромы (или полигlandулярные эндокринопатические синдромы), диабет I типа, 20 также обозначаемый как инсулинозависимый сахарный диабет (ИЗСД) и синдром Шихана; аутоиммунный гепатит, лимфоидный интерстициальный пневмонит (ВИЧ), облитерирующий бронхит (нетрансплантационный) против NSIP, синдром Гийена-Барре, васкулит крупных сосудов (включая ревматическую полимиалгию и гигантоклеточный артериит (Такаясу)), васкулит средних сосудов (включая болезнь 25 Кавасаки и узелковый полиартериит), узелковый полиартериит (УПА), анкилозирующий спондилит, болезнь Бергера (IgA нефропатия), быстро прогрессирующий гломерулонефрит, первичный билиарный цирроз, глютеновую болезнь, криоглобулинемию, криоглобулинемию, связанную с гепатитом, боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь коронарных артерий, семейную 30 средиземноморскую лихорадку, микроскопический полиангииит, синдром Когана, синдром Вискотта-Олдрича и облитерирующий тромбангиит, аутоиммунные заболевания щитовидной железы (такие как базедова болезнь и тиреоидит Хашимото), синдром Шегрена и идиопатическую воспалительную миопатию (ИВМ), включая дерматомиозит (ДМ) и полимиозит (ПМ). Вышеуказанные аутоиммунные заболевания 35 также можно лечить гуманизированными молекулами, специфически связывающимися с CD37, или сочетанием молекул, специфически связывающихся с CD37, и бифункционального химиотерапевтического средства.

В одном из аспектов настоящего описания, гуманизированную молекулу, специфически связывающуюся с CD37, или комбинацию молекулы, специфически 40 связывающейся с CD37, с бифункциональным химиотерапевтическим средством вводят в фармацевтической композиции. Для введения гуманизированной молекулы, специфически связывающейся с CD37, или комбинации молекулы, специфически связывающейся с CD37, и бифункционального химиотерапевтического средства человеку или тестовым животным, предпочтительно формулировать связывающуюся молекулу 45 или комбинацию в композицию, содержащую один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Фраза "фармацевтически или фармакологически приемлемый" относится к молекулам и композициям, которые не вызывают аллергических или других неблагоприятных реакций при введении с использованием маршрутов, хорошо известных

в данной области, как описано ниже. "Фармацевтически приемлемые носители" включают любые или все используемые в клинике растворители, диспергенты, покрытия, противомикробные и противогрибковые средства, изотонические и задерживающие всасывание средства и т.п. Кроме того, соединения могут образовывать сольваты с водой или обычными органическими растворителями. Такие сольваты также предусмотрены.

Фармацевтические композиции по настоящему описанию, содержащие гуманизированную молекулу, специфически связывающуюся с CD37, или комбинацию молекулы, специфически связывающейся с CD37, и бифункционального

- 10 химиотерапевтического средства, и используемые в способе по настоящему описанию, могут содержать фармацевтически приемлемые носители или добавки в зависимости от пути введения. Примеры таких носителей или добавок включают воду, фармацевтически приемлемый органический растворитель, коллаген, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, карбоксивиниловый полимер, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилат натрия, альгинат натрия, водорастворимый декстроза, карбоксиметилкрахмал натрия, пектин, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, ксантановую камедь, аравийскую камедь, казеин, желатин, агар, диглицерин, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, вазелин, парафин, стеариловый спирт, стеариновую кислоту, сывороточный альбумин человека (САЧ), маннит, сорбит,
- 15 20 лактозу, фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество и т.п. Применяемые добавки выбраны, но без ограничения, из указанных выше веществ или их сочетаний, как необходимо, в зависимости от лекарственной формы по настоящему описанию.

Состав фармацевтической композиции меняется в соответствии с выбранным

- 25 способом введения (например, раствор, эмульсия). Соответствующую композицию, содержащую антитело для введения можно получать в физиологически приемлемом наполнителе или носителе. Для растворов или эмульсий подходящие носители включают, например, водные или водно-спиртовые растворы, эмульсии или суспензии, включая физиологический раствор и буферные среды. Парентеральные носители могут включать
- 30 раствор хлорида натрия, декстрозу Рингера, декстрозу и хлорид натрия, лактат Рингера или нелетучие масла. Внутривенные носители могут включать различные вспомогательные вещества, консерванты или жидкости, питательные вещества или компенсаторы электролитов.

Множество водных носителей, например, вода, забуференная вода, 0,4% раствор

- 35 хлорида натрия, 0,3% глицерин или водные суспензии, могут содержать активное соединение с добавлением эксципиентов, пригодных для производства водных суспензий. Такие эксципиенты представляют собой суспендирующие средства, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и гуммиарабик;
- 40 диспергирующие средства или увлажнители могут представлять собой встречающийся в природе фосфатид, например лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с алифатическими длинноцепочечными спиртами, например, гептадекаэтиленоксицетанолом, или продукты конденсации этиленоксида с неполными
- 45 сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такими как полиоксиэтиленсорбитмоноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гекситов, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или

несколько консервантов, например этил, или н-пропил, п-гидроксибензоат.

Молекулу, специфически связывающуюся с CD37, комбинацию молекулы, специфически связывающейся с CD37, с бифункциональным химиотерапевтическим средством или композицию, содержащую связывающую молекулу или сочетание, можно

- 5 лиофилизировать для хранения и восстановления в подходящем носителе перед использованием. Показано, что этот способ эффективен в отношении стандартных иммуноглобулинов. Можно использовать любые подходящие способы лиофилизации и восстановления. Специалистам в данной области понятно, что лиофилизация и восстановление могут приводить к потере активности в различной степени и что,
- 10 возможно, для компенсации следует отрегулировать используемые дозы.

Диспергируемые порошки и гранулы, пригодные для получения водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают активное соединение в смеси с диспергирующим средством или увлажнителем, суспендирующим средством и одним или несколькими консервантами. Примерами подходящих диспергирующих средств или увлажнителей

- 15 и суспендирующих средств могут служить средства, уже указанные выше.

Концентрация молекул, специфически связывающихся с CD37, или бифункционального химиотерапевтического средства в этих составах может варьировать в очень широком диапазоне, например, от менее чем приблизительно 0,5%, как правило, от или, по меньшей мере, приблизительно от 1% до 15 или 20% по массе и ее выбирают, в основном,

- 20 на основе объема жидкости, вязкости и т.д., в соответствии с конкретным выбранным способом введения. Таким образом, типичную фармацевтическую композицию для парентерального введения можно составлять так, чтобы она содержала 1 мл стерильной забуференной воды и 50 мг антитела. Типичную композицию для внутривенного введения можно составлять так, чтобы она содержала до 250 мл стерильного раствора
- 25 Рингера и 150 мг антитела. Конкретные способы получения композиций для парентерального введения известны или очевидны специалистам в данной области и более подробно описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1980). Эффективная доза молекул, специфически связывающихся с CD37 (включая гуманизированные молекулы, специфически связывающиеся с CD37), находится в диапазоне от 0,01 мг до 1000 мг на кг массы тела на одно введение.

Фармацевтические композиции могут находиться в форме стерильного водного раствора для инъекций, масляной суспензии, дисперсий или стерильных порошков для немедленного получения стерильных растворов для инъекций или дисперсий. Суспензию

- 35 можно формулировать в соответствии с известным уровнем техники, с использованием таких пригодных диспергирующих средств или увлажнителей и суспендирующих средств, которые указаны выше. Стерильный инъецируемый препарат также может представлять собой стерильные инъецируемые раствор или суспензию в нетоксичных приемлемых для парентерального применения разбавителе и растворителе, например, в виде раствора
- 40 в 1,3-бутандиоле. Носитель может представлять собой растворитель или диспергирующую среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), их подходящие смеси, растительные масла, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используют
- 45 стерильные нелетучие масла. С этой целью можно использовать любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в получении средств для инъекций находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой

степени, чтобы ее легко вводить через шприц. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, посредством использования покрытия, такого как лецитин, посредством поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и посредством использования поверхностно-активных веществ. Она должна быть

5 стабильной в условиях производства и хранения и ее следует предохранять от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы.

Предотвращение деятельности микроорганизмов можно осуществлять с помощью различных противомикробных или противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях

10 желательно включать обеспечивающие изотоничность средства, например, сахара или хлорид натрия. Пролонгированное всасывание композиций для инъекции можно осуществить посредством использования в композициях средств, задерживающих всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

Композиции, пригодные для введения, для увеличения их эффективности можно

15 формулировать с использованием усилителей захвата или всасывания. Такие усилители включают, например, салицилат, гликохолат/линолеат, гликохолат, апротинин, бацитрапин, SDS, капрат и т.п. См., например, Fix (J. Pharm. Sci., 85:1282-1285, 1996) и Oliyai and Stella (Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 32:521-544, 1993).

Кроме того, гидрофильные и гидрофобные свойства композиций, предлагаемых для

20 использования по настоящему описанию, хорошо сбалансированы, таким образом увеличивая их применимость *in vitro* и особенно *in vivo*, тогда как другие композиции, не обладающие таким балансом, по существу являются менее применимыми. В частности, композиции, предлагаемые для использования по настоящему описанию, обладают соответствующей степенью растворимости в водных средах, что обеспечивает 25 всасывание и биодоступность в организме, при этом также обладая определенной степенью растворимости в липидах, которая позволяет этим соединениям проходить через клеточную мембрану к предполагаемому месту действия. Таким образом, предлагаемые композиции антител максимально эффективны, когда их можно доставлять к месту активности антигена-мишени.

30 В одном из аспектов, способы по настоящему описанию включают этап введения композиции с молекулой, специфически связывающейся с CD37. В определенных вариантах осуществления комбинации соединений можно вводить одновременно, совместно в одном фармацевтически приемлемом носителе или раздельно (но одновременно). В других вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство 35 к CD37 (т.е., молекулу, специфически связывающуюся с CD37,) и бифункциональное химиотерапевтическое средство можно вводить последовательно в любом порядке и в любой комбинации.

Связывающая молекула, бифункциональное химиотерапевтическое средство или комбинированные композиции можно вводить перорально, топически, трансдермально, 40 парентерально, посредством ингаляируемого спрея, вагинально, ректально или посредством интракраниальной инъекции или посредством любого сочетания этих путей. В одном из вариантов осуществления молекулу, специфически связывающуюся с CD37, и бифункциональное химиотерапевтическое средство вводят парентерально, одновременно или последовательно. Как применяют в настоящем документе, термин 45 парентеральный, включает под кожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интрацистернальные способы инъекции или вливания. Также предусмотрено введение посредством внутривенной, внутрикожной, внутримышечной, интрастернальной, интраперitoneальной, интратекальной, ретробульбарной, внутримедиальной инъекции

и/или хирургической имплантации в конкретном участке. Как правило, композиции по существу не содержат пирогены, а также другие примеси, которые могут быть опасны для реципиента. Предпочтительной является инъекция, в особенности, внутривенная.

В одном из вариантов осуществления введение осуществляют в участке

- 5 злокачественной опухоли или пораженной ткани, нуждающейся в лечении посредством прямого введения в этот участок или посредством механизма пролонгированной доставки или замедленного высвобождения, который позволяет доставлять состав внутрь организма. Например, в составы по настоящему описанию, имплантируемые рядом с участком злокачественной опухоли, можно включать биоразлагаемые
- 10 микросфера или капсулы или биоразлагаемые полимерные конфигурации с пролонгированной доставкой композиции (например, растворимого полипептида, антитела или низкомолекулярного соединения).

Терапевтические композиции также можно доставлять пациенту в несколько участков.

- Можно проводить несколько введений одновременно или через определенный период 15 времени. В определенных случаях полезно обеспечивать непрерывный поток терапевтической композиции. Периодически можно вводить дополнительное лекарственное средство, например, ежечасно, ежедневно, еженедельно или ежемесячно.

- Связывающая молекула, бифункциональное химиотерапевтическое средство или комбинированные композиции по настоящему описанию могут содержать одну или 20 несколько связывающих молекул, бифункциональных химиотерапевтических средств или любое их сочетание. Также по настоящему описанию предусмотрено введение связывающей молекулы, бифункционального химиотерапевтического средства или комбинированных композиций в сочетании с дополнительным терапевтическим средством. Дополнительные терапевтические средства, предусмотренные по настоящему 25 описанию, перечислены в приведенных ниже разделах.

- Дополнительное терапевтическое средство может представлять собой молекулу, связанную с В-клетками. Другие молекулы, связанные с В-клетками, рассматриваемые в настоящем описании, включают связывающие молекулы, которые связываются с молекулами на поверхности В-клеток, которые не являются CD37. Молекулы, связанные 30 с В-клетками, включают CD19 (антиген В-лимфоцитов CD19, также обозначаемый как поверхностный антиген B4 В-лимфоцитов или Leu-12), CD20, CD21, CD22 (рецептор В-клеток CD22, также обозначаемый как Leu-14, молекула клеточной адгезии В-лимфоцитов или BL-CAM), CD23, CD40 (поверхностный антиген В-клеток CD40, также обозначаемый как представитель 5 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, 35 рецептор CD40L или Brp50), CD80 (антиген активации Т-лимфоцитов CD80, также обозначаемый как антиген активации B7-1, B7, B7-1 или BB1), CD86 (антиген активации Т-лимфоцитов CD86, также обозначаемый как антиген активации B7-2, B70, FUN-1 или BU63), CD137 (также обозначаемый как представитель 9 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли), CD152 (также обозначаемый как белок цитотоксических Т- 40 лимфоцитов 4 или CTLA-4), L6 (связанный с опухолями антиген L6, также обозначаемый как представитель 1 суперсемейства трансмембранных белков 4, поверхностный маркер мембранных компонента 1, или M3S1), CD30 (антиген активации лимфоцитов CD30, также обозначаемый как представитель 8 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, рецептор CD30L или Ki-1), CD50 (также обозначаемый как фактор 45 межклеточной адгезии 3 (ICAM3) или ICAM-R), CD54 (также обозначаемый как фактор межклеточной адгезии 1 (ICAM1) или основной рецептор группы ретровирусов), B7-H1 (лиганд иммуноингибирующего рецептора, экспрессируемого активированными Т-клетками, В-клетками и миелоидными клетками, также обозначаемый как PD-L1; см.

Dong, et al., "B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion", Nat. Med., 5:1365-1369 (1999), CD134 (также обозначаемый как представитель 4 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, OX40, receptor OX40L, антиген ACT35 или receptor транскрипционно активированного TAX

- 5 гликопротеина 1), 41BB (рецептор лиганда 4-1BB, Т-клеточный антиген 4-1 BB или Т-клеточный антиген ILA), CD153 (также обозначаемый как представитель 8 суперсемейства лигандов фактора некроза опухоли, лиганд CD30 или CD30-L), CD154 (также обозначаемый как представитель 5 суперсемейства лигандов фактора некроза опухоли, родственный TNF активационный белок, TRAP, или Т-клеточный антиген 10 Gp39), рецепторы Toll и т.п.

Примеры химиотерапевтических средств, предусмотренных в качестве дополнительных терапевтических средств, включают алкилирующие средства, такие как азотистые иприты (например, меҳлоретамин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан и хлорамбуцил); нитрозомочевины (например, кармустин (BCNU), ломустин (CCNU) 15 и семустин (метил-CCNU)); этиленимины и метилмеламины (например, триэтиленмеламин (TEM), триэтилентиофосфорамид (тиотепа), и гексаметилмеламин (HMM, алтретамин)); алкилсульфонаты (например, бусулфан); и триазины (например, дакарбазин (DTIC)); антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (например, метотрексат, триметрексат и пеметрексед (мультитаргетный антифолат)); аналоги 20 пиримидинов (такие как 5-фторурацил (5-FU), фтордезоксиуридин, гемцитабин, арабинозид цитозина (АгаC, цитарабин), 5-азацитидин, и 2,2'-дифтордезоксицитидин); и аналоги пуринов (например, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, азатиоприн, 2'-дезоксикоформицин (пентостатин), эритрогидроксинониладенин (EHNA), фосфат флударабина, 2-хлордезоксиаденозин (кладрибин, 2-CdA)); ингибиторы топоизомеразы 25 I типа, такие как камптотецин (CPT), топотекан и иринотекан; природные продукты, такие как эпиподофилотоксины (например, этопозид и тенипозид); и алкалоиды барвинка (например, винblastин, винкристин и винорельбин); противоопухолевые антибиотики, такие как актиномицин D, доксорубицин и блеомицин; радиосенсибилизирующие средства, такие как 5-бромдезоксиуридин, 5-йоддезоксиуридин 30 и бромдезоксицитидин; координационные комплексы платины, такие как цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин; замещенные производные мочевины, такие как гидроксимочевина; и производные метилгидразина, такие как N-метилгидразин (МИН) и прокарбазин.

Дополнительные терапевтические средства, предусмотренные по настоящему описанию для лечения аутоиммунных заболеваний, обозначают как иммунодепрессанты, которые подавляют или маскируют иммунную систему индивидуума, проходящего 35 лечения. Иммунодепрессанты включают, например, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), анальгетики, глюкокортикоиды, модифицирующие заболевание противоревматические лекарственные 40 средства (DMARD) для лечения артрита или модификаторы биологического ответа. Композиции в описании DMARD также пригодны для лечения многих других аутоиммунных заболеваний кроме РА.

Иллюстративные НПВС выбраны из группы, состоящей из ибупрофена, напроксена, напроксена натрия, ингибиторов ЦОГ-2, таких как виокс и целебрекс и сиалилаты. 45 Иллюстративные анальгетики выбраны из группы, состоящей из ацетаминофена, оксикодона, трамадола или пропокси芬 гидрохлорида. Иллюстративные глюкокортикоиды выбраны из группы, состоящей из кортизона, дексаметазона, гидрокортизона, метилпреднизолона, преднизолона или преднизона. Иллюстративные

модификаторы биологического ответа включают молекулы, направленные против поверхностных клеточных маркеров (например, CD4, CD5 и т.д.), ингибиторы цитокинов, такие как антагонисты TNF (например, этанерцепт (энбрел, Enbrel), адалимумаб (гумира, Humira) и инфликсимаб (ремикейд, Remicade)), ингибиторы хемокинов и ингибиторы

5 молекул адгезии. Модификаторы биологического ответа включают моноклональные антитела, а также рекомбинантные формы молекул. Иллюстративные DMARD включают азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, метотрексат, пеницилламин, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин, золото (пероральная форма (ауранофин) и внутрьмышечная форма) и миноциклин.

10 Полагают, что композицию связывающей молекулы и дополнительного терапевтического средства можно вводить одновременно в одном составе. Альтернативно эти средства вводят в раздельных составах, но одновременно, при этом "одновременно" относится к средствам, вводимым, например, в пределах минут, часов или суток друг относительно друга.

15 В другом аспекте дополнительное терапевтическое средство вводят перед введением связывающей молекулы, бифункционального химиотерапевтического средства или комбинированной композиции. "Перед введением" относится к введению дополнительного терапевтического средства в диапазоне нескольких минут, часов или одной недели перед лечением с использованием связывающей молекулы,

20 бифункционального химиотерапевтического средства или комбинированной композиции. Дополнительно предусмотрено, что дополнительное терапевтическое средство вводят после введения композиции связывающей молекулы. "Последовательное введение" предназначено для описания введения через промежуток более чем несколько минут, часов или недель после лечения или введения связывающей молекулы,

25 бифункционального химиотерапевтического средства или комбинированной композиции. Дополнительно предусмотрено, что при введении связывающей молекулы в сочетании с дополнительным терапевтическим средством, где дополнительное терапевтическое средство представляет собой цитокин или фактор роста или химиотерапевтическое средство, введение также может включать использование радиотерапевтического

30 средства или лучевой терапии. Лучевую терапию, проводимую в сочетании с композицией антитела, проводят в соответствии с указаниями лечащего врача и в дозах, обычно назначаемых пациентам, проходящим лечение злокачественной опухоли.

35 Эти композиции можно вводить однократной дозой или несколькими дозами. В стандартных исследованиях дозы-эффекта, сначала в моделях на животных, а затем при клиническом тестировании, выявили оптимальные дозы для конкретных патологических состояний и групп пациентов.

Введение связывающей молекулы, бифункционального химиотерапевтического средства или комбинированной композиции уменьшает популяцию В-клеток после лечения однократной дозой, по меньшей мере, на 20%. В одном из вариантов 40 осуществления популяция В-клеток уменьшалась, по меньшей мере, приблизительно на 20, приблизительно на 30, приблизительно на 40, приблизительно на 50, приблизительно на 60, приблизительно на 70, приблизительно на 80, приблизительно на 90 или приблизительно на 100%. Уменьшение количества В-клеток определяют как уменьшение абсолютного количества В-клеток ниже нижнего предела нормального 45 диапазона. Восстановление В-клеток определяют как возвращение абсолютного количества В-клеток, например, до 70%, 80%, 90% от исходного значения у индивида или нормального диапазона. Кроме того, введение связывающей молекулы, бифункционального химиотерапевтического средства или комбинированной композиции

по настоящему описанию, приводит к желаемым клиническим эффектам при заболевании или нарушении, подлежащих лечению.

В определенных вариантах осуществления пациенты, страдающие заболеванием, связанным с аномальной активностью В-клеток, проходившие лечение по настоящему описанию, могут демонстрировать общий благоприятный ответ на лечение на основе клинических критериев, хорошо известных и широко применяемых в данной области, как описано ниже.

Например, у пациентов, страдающих ревматоидным артритом, введение может улучшить состояние пациента посредством клинически значимого количества [например, "American College of Rheumatology Preliminary Detection of Improvement" (ACR20)] и/или 10 20% улучшения в болезненных и опухших суставах и 20% улучшения в 3/5 оставшихся критериев ACR (Felson et al., Arthritis Rheum. 1995, 38:727-35). Биологические критерии улучшения у пациентов с РА после введения молекул, специфически связывающихся с CD37 и специфически связывающихся с CD20, включают измерение изменений уровней 15 цитокинов, измеряемых по уровням белка или РНК. Представляющие интерес цитокины включают в качестве неограничивающих примеров, TNF- $\alpha$ , IL-1, интерфероны, Blys и APRIL. Изменения уровней цитокинов могут происходить вследствие снижения количества В-клеток или снижения активированных Т-клеток. У пациентов с РА 20 маркеры, относящиеся к метаболизму в костях (резорбция кости или эрозия), измеряют до и после введения CD20-специфически связывающихся молекул. Соответствующие маркеры включают в качестве неограничивающих примеров щелочную фосфатазу, 25 остеокальцин, фрагменты разрушенного коллагена, гидроксипролин, устойчивую к тартратам кислую фосфатазу и лиганд RANK (RANKL). Другие критерии, относящиеся к улучшению РА, включают измерение уровней С-реактивного белка (CRP), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), ревматоидного фактора, антител к ЦЦП (циклический 30 цитрулинированный пептид) и оценку системных уровней В-клеток и количества лимфоцитов посредством проточной цитометрии. Также на основании биопсии синовиальной оболочки можно измерить специфические факторы в синовиальной оболочке пациентов с РА, включая оценку уровней В-клеток в синовиальной оболочке, уровней RANKL и других факторов и цитокинов кости, которые описаны выше.

В соответствующем аспекте можно измерить действие комбинированного введения на другие заболевания в соответствии со стандартами, известными в данной области. Например, полагают, что пациенты с болезнью Крона, получавшие лечение по изобретению, достигали улучшения индекса активности при болезни Крона (CDAI) в диапазоне приблизительно от 50 приблизительно до 70 единиц, где ремиссии 35 соответствует 150 единиц (Simonis et al, Scand. J Gastroent. 1998, 33:283-8). Оценка 150 или 200 рассматривается как нормальная, тогда как оценка 450 рассматривается как оценка, соответствующая тяжелой болезни. Кроме того, желательно, чтобы у индивидуумов, пораженных воспалительным заболеванием кишечника введение молекул, 40 специфически связывающихся с CD37 и специфически связывающихся с CD20, приводило к снижению перинуклеарных антинейтрофильных антител (pANCA) и антител против *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA).

Кроме того, полагают, что у пациентов с ювенильным миозитом и миозитом взрослых, проходивших лечение по настоящему описанию, можно достигать улучшения 45 оценок из базового набора, например, 3 из 6 оценок базового набора, улучшенных приблизительно на 20% при ухудшении не более чем 2 базовых оценок приблизительно на 25% (см. Rider et al., Arthritis Rheum. 2004, 50:2281-90).

Кроме того, полагают, что у пациентов с СКВ, проходивших лечение по настоящему

описанию, можно достигать улучшения оценки критерия активности при системной волчанке (SLAM) или индекса активности при заболевании СКВ (SLEDAI), по меньшей мере, на 1 единицу (Gladman et al, J Rheumatol 1994, 21:1468-71) (Tan et al., Arthritis Rheum. 1982, 25:1271-7). Оценка SLAM ниже 5 или оценка SLEDAI ниже 2 считается

- 5 соответствующей клинически активному заболеванию. Ответ на лечение можно определять как улучшение или стабилизация по 2 критериям активности заболевания (индекс активности при заболевании СКВ [SLEDAI] и критерий активности при системной волчанке) и 2 критериям качества жизни (общее обследование пациента и шкала тяжести утомляемости Круппа) (Petri et al., Arthritis Rheum. 2004, 50:2858-68.)
- 10 Кроме того, полагают, что введение связывающей молекулы пациентам с СКВ приводит к уменьшению количества антител к двухцепочечной ДНК. Альтернативно, улучшение можно измерять с использованием группы критериев оценки волчанки Британских островов (BILAG).

Кроме того, полагают, что у пациентов с рассеянным склерозом, проходивших

- 15 лечение по настоящему описанию, можно достичь улучшения клинической оценки по расширенной шкале недееспособности Куртцке (EDSS) (Kurtzke, F., Neurology 1983, 33: 1444-52) по меньшей мере на 0,5, или задержки ухудшения клинического состояния по меньшей мере на 1,0 по шкале Куртцке (Rudick et al., Neurology 1997, 49:358-63).

Кроме того, предполагается, что у пациентов, страдающих от ИВМ, которые

- 20 проходили лечение по настоящему описанию, можно достичь снижения по меньшей мере по одному из пяти критериев, установленных при оценке критериев идиопатической воспалительной миопатии (ПМС) (Miller, F., выше). Кроме того, полагают, что введение пациентам с ИВМ может приводить к снижению факторов, связанных с ИВМ, которые выбраны из группы, состоящей из креатинкиназы (КК), лактатдегидрогеназы,
- 25 альдолазы, С-реактивного белка, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и антинуклеарных аутоантител (АНА), специфических для миозита антител (МСА) и антител к экстрагризуемым ядерным антигенам.

Альтернативно, пациенты соответствуют трем из шести критериев, приведенных в Rider et al., Arthritis Rheum., 50(7):2281-2290 (2004), при ухудшении не более чем двух критериев.

- 30 В определенных вариантах осуществления пациенты, страдающие В-клеточной злокачественной опухолью, проходящие лечение по настоящему описанию, могут демонстрировать общий благоприятный ответ на лечение на основании хорошо известных и часто используемых в данной области клинических критериев, например, уменьшение размера опухоли, уменьшение числа опухолей и/или улучшение симптомов
- 35 заболевания, как описано ниже.

- Иллюстративные клинические критерии предоставлены National Cancer Institute (NCI) США, в которых некоторые классы злокачественных опухолей разделены на клинические категории "медленно растущих" и "агрессивных" лимфом. Медленно растущие лимфомы включают лимфомы из фолликулярных клеток, подразделенные по цитологическим "степеням", диффузную мелкоклеточную лимфому/хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), лимфоплазматоидную/макроглобулинемию Вальденстрема, лимфому маргинальной зоны и волосатоклеточный лейкоз. Агрессивные лимфомы включают диффузные смешанные и крупноклеточные лимфомы, лимфому Беркитта/диффузную мелкоклеточную лимфому с нерасщепленным ядром, лимфобластную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны и связанную со СПИД лимфому. В некоторых случаях, в случаях агрессивной и фолликулярной лимфомы, используют международный прогностический индекс (IPI). Факторы,ываемые в IPI, включают возраст (возраст <60 лет в сопоставлении с возрастом >60 лет), лактатдегидрогеназу

сыворотки (нормальные уровни в сопоставлении с повышенными уровнями), общее состояние (0 или 1 в сопоставлении с 2-4) (определение см. ниже), стадию заболевания (I или II в сопоставлении с III или IV) и вовлечение экстралимфатической локализации (0 или 1 в сопоставлении с 2-4). Пациенты с 2 или более факторами риска имеют шанс на отсутствие рецидивов и общую выживаемость в течение 5 лет менее 50%.

Общее состояние при агрессивном IPI определяют следующим образом: описание степени: 0 - полная активность, способность без ограничений выполнять все те же действия, что и до заболевания; 1 - ограничение тяжелой физической активности, но амбулаторные и способные выполнять легкую или сидячую работу, например, легкую работу по дому, работу в офисе; 2 - амбулаторные и способные ухаживать за собой, но отсутствие способности выполнять любую работу до и приблизительно более 50% времени бодрствования; 3 - способность ограниченного ухода за собой, нахождение в положении лежа или сидя более 50% времени бодрствования; 4 - полная потеря трудоспособности, неспособность выполнять какой-либо уход за собой, полная привязанность к кровати или стулу; и 5 - смерть. (см. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 329:987-94, 1993).

Как правило, степень лимфомы клинически оценивают с использованием такого критерия, согласно которому высокодифференцированная лимфома, как правило, присутствует в виде нодального заболевания и часто медленно или слабо растет. Заболевание со средней и низкой степенью дифференцировки обычно присутствует в виде значительно более агрессивного заболевания с большими объемными экстралимфатическими опухолями.

Для измерения прогрессирования опухолей, в частности, неходжкинских лимфом, также используют систему классификации Ann Arbor. В этой системе стадии I, II, III и IV зрелой НХЛ можно разделить на категории А и В, в зависимости от того, наблюдались ли у пациента четко выраженные генерализованные симптомы (В) или не (А). Обозначение В дается пациентам со следующими симптомами: необъяснимая потеря более чем 10% массы тела за 6 месяцев до диагностики, необъяснимая лихорадка с температурой выше 38°C и обильное ночной потоотделение. Стадии имеют следующие определения: стадия I - вовлечение области одного лимфатического узла или локализованное вовлечение одного экстралимфатического органа или участка. Стадия II - вовлечение областей двух или более лимфатических узлов на одной стороне диафрагмы или локализованное вовлечение одного связанного экстралимфатического органа или участка и его регионарных лимфатических узлов с другими областями лимфатических узлов на той же стороне диафрагмы или без них. Стадия III - вовлечение областей лимфатических узлов на обеих сторонах диафрагмы, возможно сопровождающееся локализованным вовлечением экстралимфатического органа или участка, вовлечение селезенки или обоих. Стадия IV - диссеминированное (многоочаговое) вовлечение одного или нескольких экстралимфатических участков с вовлечением связанного лимфатического узла или без него или вовлечение выделенного экстралимфатического органа с вовлечением удаленных (нерегионарных) узлов. Более подробно см. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma, New England J. Med. (1993) 329:987-994.

В одном из аспектов, терапевтический эффект способа по настоящему описанию определяют по уровню ответа, например, частичный ответ определяется как уменьшение опухоли менее чем на половину от ее исходного размера. Полный ответ определяется

как полное устранение заболевания, подтвержденное клиническим или радиологическим исследованиями. В одном из вариантов осуществления индивидуум, проходящий лечение по изобретению, демонстрирует по меньшей мере частичный ответ на лечение.

Согласно критериям Чейсона для оценки НХЛ, которые разработаны совместно с

5 National Cancer Institute (Cheson et al., J Clin Oncol. 1999, 17:1244; Grillo-Lopez et al., Ann Oncol. 2000, 11:399-408), полный ответ достигается при полном исчезновении детектируемых клинических и радиографических признаков заболевания и связанных с заболеванием симптомов, возвращении всех лимфатических узлов к нормальному размеру, уменьшении размера селезенки и очищении костного мозга от лимфомы.

10 Неподтвержденный полный ответ достигается, когда пациент демонстрирует полное исчезновение заболевания и селезенка уменьшается в размерах, а лимфатические узлы уменьшаются более чем на 75%, а костный мозг находится в неопределенном состоянии. Неподтвержденный полный ответ отвечает критериям частичного ответа и превосходит их. Общий ответ определяется как снижение общей опухолевой нагрузки по меньшей 15 мере на 50 процентов.

Для различных других форм злокачественных опухолей или гиперпролиферативных заболеваний были разработаны подобные критерии, которые легко доступны профессиональному в данной области. См., например, Cheson et al., Clin Adv Hematol Oncol. 2006, 4:4-5, в которой описаны критерии оценки ХЛЛ; Cheson et al., J Clin Oncol. 2003, 20 21:4642-9, в которой описаны критерии для AML; Cheson et al., Blood 2000, 96:3671-4, в которой описаны критерии для миелодиспластических синдромов.

В другом аспекте терапевтический ответ пациента с В-клеточной злокачественной опухолью проявляется в виде замедления развития заболевания по сравнению с пациентами, которые не проходят лечение. Измерение замедленного развития 25 заболевания или любого из указанных выше факторов можно осуществить с использованием способов, которые хорошо известны в данной области, включая сканирование костной ткани, КТ-сканирование, сканирование с галлием, лимфангиограмму, ЯМР-томографию, ПЭТ-сканирование, ультразвук и т.п.

В качестве дополнительного аспекта, настоящее описание включает наборы, которые 30 содержат одно или несколько соединений или композиций, пригодных в способах по настоящему описанию, упакованных таким образом, который облегчает их использование для практического осуществления способов по настоящему описанию. В простейшем варианте осуществления такой набор содержит соединение или композицию, описываемую в настоящем документе в качестве используемой для 35 практического осуществления способа по настоящему описанию, которая упакована в контейнер, такой как герметичная бутылка или флакон, с этикеткой, прикрепленной к контейнеру или вложенной в упаковку, в которой описано использование соединения или композиции для практического осуществления способа по настоящему описанию. Предпочтительно соединение или композиция упакована в стандартной лекарственной 40 форме. Набор может дополнительно содержать устройство, которое можно использовать для введения композиции в соответствии с предпочтительным путем введения или для практического осуществления скринингового исследования. Набор может содержать этикетку, в которой описано использование композиции связывающей молекулы (молекул) в способе по настоящему описанию.

#### 45 ПРИМЕРЫ

##### ПРИМЕР 1

##### МОЛЕКУЛЫ, СПЕЦИФИЧЕСКИ СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ С CD37

Различные белки, специфически связывающиеся с CD37, можно получать с

использованием иллюстративных компонентов, предоставленных в таблицах 2-4. Например, можно получить антитела или молекулы SMIP, и эти молекулы могут быть химерными, гуманизированными или принадлежащими человеку. Более конкретно, предпочтительные CDR вариабельной области легкой цепи представлены в SEQ ID NO:

- 5 236-240 и 247-254, а предпочтительные CDR вариабельной области тяжелой цепи включают SEQ ID NO:241-245 и 247-254. Кроме того, предпочтительные вариабельные области легкой и тяжелой цепей указаны в SEQ ID NO:236-240 и SEQ ID NO:241-245, соответственно. Предпочтительные вариабельные области легкой и тяжелой цепей также представлены в SEQ ID NO:247-254. Предпочтительные линкеры вариабельного  
10 домена включают SEQ ID NO:225-229, а предпочтительные шарнирные области включают SEQ ID NO:230-235.

Особенно предпочтительным вариантом осуществления является CAS-024 [G28-1 V<sub>H</sub> (M99F, Y102S) - V<sub>L</sub> (T25A) scFv (SSC-P) H WC<sub>H</sub>2 WC<sub>H</sub>3], который представляет собой рекомбинантный одноцепочечный слитый белок из 483 аминокислот, который  
15 связывается с CD37 человека. Связывающий домен содержит гуманизированный scFv, основанный на CDR вариабельной области антитела G28-1, включая мутации в CDR3 тяжелой цепи и в CDR1 легкой цепи. Вариабельные домены соединены с последовательностью (G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub> (25 аминокислот) (SEQ ID NO:229), которая соединена  
20 через участок соединения из трех аминокислот (GDQ) с N-концом модифицированной верхней и центральной шарнирной области IgG1 (где первые два цистеина из трех, найденных в этих шарнирных областях, заменены на серин). С-конец шарнирной области слит с эфекторным доменом, содержащим домены C<sub>H</sub>2 и C<sub>H</sub>3 из IgG1. Аминокислотная последовательность CAS-024 приведена в SEQ ID NO:253. На фиг. 1 представлены  
25 выравнивания аминокислотных последовательностей вариабельных областей тяжелой и легкой цепи из последовательностей G28.1 мыши и CAS-024, вместе с консенсусной последовательностью.

Таблица 1  
Иллюстративные конструкции SMIP, специфичные к CD37

Конструкция	Описание†	Линкер	Шарнирная область*	SEQ ID NO: аминокислотной последовательности	
CAS-001	Vk3:VH5-51	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> T)G	SSC-P	6	
CAS-002	Vk3:VH5 JH4 CDRL1 (T25A);CDRH3 (M99F)	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> T)G	SSC-P	48	
CAS-003	Vk3:VH5 JH5a CDRL1 (T25A); CDRH3 (M99F; Y102S)	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> T)G	SSC-P	52	
CAS-007	Vk3:VH5-51 (Линкер TG→SS)	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>3</sub> S	SSC-P	8	
CAS-008	Vk3:VH5-51 VH VII S	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> T)G	SSC-P	10	
CAS-009	Vk3:VH5-51 CDRL1 (E27Q)	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> T)G	SSC-P	12	
CAS-010	Vk3:VH5-51 CDRL1 (N28S)	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> T)G	SSC-P	14	
CAS-011	Vk3:VH5-51 CDRL1 (T25A)	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> T)G	SSC-P	16	
45	CAS-012	mV <sub>k</sub> :VH5-5a	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> A)S	SSC-P	18
	CAS-013	Vk3:VH5 VH3 FWI	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> A)S	SSC-P	22
	CAS-014	mVH:Vk3	22 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>4</sub> AS	SSC-P	24

5	CAS-015	Vk3:mVH ( <i>Лидерная последовательность 2H7</i> )	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> A)S	SSC-P	26
	CAS-016	mVH:Vk3	22aa (G <sub>4</sub> S) <sub>4</sub> AS	SCC-P	28
	CAS-017	Vk3:mVH	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> A)S	SSC-P	30
	CAS-018	Vk3:mVH	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> A)S	SCC-P	32
	CAS-019	Vk3:VH5 VH3 FWI	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> A)S	SCC-P	34
10	CAS-020	Vk3:VH5 VH3-I3 FWI	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> A)S	SSC-P	38
	CAS-021	Vk3:VH5 VH3-I3 FWI	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> A)S	SCC-P	40
	CAS-022	Vk3:VH5 VH3-I3 VIIS FWI	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> A)S	SSC-P	42

15	CAS-023	Vk3:VH5 VH3-I3 VIIS FWI	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> A)S	SSC-P	44
	CAS-024	VHVL	25 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>5</sub>	SSC-P	253
	CAS-060	Vk3:VH5 VH3 FWI	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> A)S	SSC-P	36
	CAS-061	Vk3:VH5 CDRL1 (T25A, E27Q)	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> T)G	SSC-P	46
	CAS-062	Vk3:CDR-H3 JH6 CDRL1 (T25A); CDRH3 (Y102V)	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> T)G	SSC-P	254
20	CAS-063	Vk3:VH5 JH5b CDRL1 (T25A); CDRH3 (M99F; Y102P)	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> T)G	SSC-P	266
	CAS-064	Vk3:VH5 JH1 CDRL1 (T25A) CDRH3 (D101E; Y102H)	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> T)G	SSC-P	267
	CAS-065	Vk3:CDR-H3 JH3a CDRL1 (T25A) CDRH3 (M99F; Y102V)	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> T)G	SSC-P	268
	CAS-066	Vk3:CDR-H3 JH3b CDRL1 (T25A) CDRH3 (M99F; Y102I)	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> T)G	SSC-P	269
25	CAS-067	Vk3:CDR-H3 JH2 CDRL1 (T25A) CDRH3 (M99F; Y102L)	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> T)G	SSC-P	80
	CAS-068	Vk3:VH5 JH2 CDRL1 (T25A) CDRH2 (T59G; N61A; R62Q; K65Q)	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> A)S	SSC-P	82
	CAS-069	Vk3:VH5 JH2 CDRL1 (T25A) CDRH2 (T59G; N61A; R62Q; K65Q)	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> A)S	SSC-P	262
30	CAS-070	Vk3:VH5 JH5a CDRL1 (T25A); CDRH3 (M99F; Y102S)	20 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>3</sub> (G <sub>3</sub> A)S	CPPCP	84

35	* Записи обозначают сокращения, относящиеся к шарнирным областям IgG1, содержащим мутации только в первом или в первом и во втором цистеинах, находящихся в верхней и центральной области. Единственным исключением является SEQ ID NO:84, которая представляет используемую полноразмерную аминокислотную последовательность шарнирной области (CPPCP, SEQ ID NO:230) (по существу, просто центральная последовательность IgG1 с пролином на конце).				
	† Нумерация мутаций CDR основана на схеме нумерации по Kabat.				

40 В представленной ниже таблице приведены дополнительные шарнирные области, которые можно использовать в молекулах, специфически связывающих с CD37, таких как молекулы SMIP или антитела.

Таблица 2 Иллюстративные шарнирные области для белков, специфически связывающихся с CD37		
Описание шарнирной области	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO:
ccc(p)-hIgG1	EPKSCDKTHTCPPCP	90
scc(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPCP	92
scc(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPCS	94
csc(p)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPCP	102

	csc(s)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPCS	104
	ccs(p)-hIgG1	EPKSCDKTHTCPPSP	255
	ccs(s)-hIgG1	EPKSCDKTHTCPPSS	256
	ssc(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPPCP	106
	ssc(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPPCS	108
5	scs(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPSP	257
	scs(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPSS	96
	css(p)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPSP	110
	css(s)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPSS	112
	sss(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPPSP	98
	sss(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPPSS	100
10	hIgA1	VPSTPPTPSPSTPPTPSPS	115

В представленных ниже таблицах представлены дополнительные каркасные области, которые можно использовать в молекулах, специфически связывающих с CD37, таких как молекулы SMIP или антитела.

Таблица 3А  
Карбоксильные области тяжелых цепей человека для белков, специфически связывающих с CD37

Каркасные области тяжелых цепей человека для белков, специфически связывающих с CD57			
V-область	Каркасные области V <sub>H</sub> человека	SEQ ID NO:	
30	<b>FR1</b>		
	VH1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	140
	VH1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS	141
	VH1	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFT	143
35	VH5	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT	144
	VH5	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFT	145
	VH7	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFT	146
	<b>FR2</b>		
40	VH1	WVRQAPGQGLEWMG	147
	VH1	WVQQAPGKGLEWMG	150
	VH5	WVRQMPGKGLEWMG	151
	<b>FR3</b>		
45	VH1	RVTMTTDSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	154
	VH1	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	155
	VH1	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	156
	VH1	RVTITADTSTDAYMELSSLRSEDTAVYYCAT	157
50	VH5	QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	158
	VH5	HVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	159
	VH7	RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAR	160
	<b>FR4</b>		
55	JH1, JH4, JH5a, JH5b	WGQGTLTVSS	161
	JH2	WGRGTLTVSS	162
	JH3a, JH3b	WGQGTMVTVSS	163
	JH6	WGQGTTVTVSS	168

Таблица 3В

Каркасные области легких цепей человека для белков, специфически связывающихся с CD37

V-область	Каркасные области VK человека	SEQ ID NO:
	<b>FR1</b>	
5 VK3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	170
VK3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	171
VK1	DIQMTQSPSSLASAVGDRVTITC	172
VK1	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITC	175
VK1	AIQLTQSPSSLASAVGDRVTITC	177
10 VK1	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC	178
VK1	AIRMTQSPFSLASAVGDRVTITC	179
VK1	AIQMTQSPSSLASAVGDRVTITC	180
VK1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC	181
	<b>FR2</b>	
15 VK3	WYQQKPGQAPRLLIY	182
VK1	WYQQKPGKAPKLLIY	184
VK1	WYQQKPGKVPKLLIY	185
VK1	WYQQKPGKAPKRLIY	186
VK1	WFQQKPGKVPKHLIY	187
VK1	WFQQKPGKAPKSLIY	188
VK1	WYQQKPAKAPKLFIY	191
20	<b>FR3</b>	
VK3	GIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYC	194
VK3	GIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYC	195
25 VK1	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	196
VK1	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	197
VK1	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYC	198
VK1	GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC	203
VK1	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYYC	205
	<b>FR4</b>	
30 JK1	FGQGTKVEIK	206
	FGQGTKLEIK	207
	FGPGTKVDIK	208
	FGGGTKVEIK	209
	FGQGTRLEIK	210

Предпочтительные иллюстративные составляющие части специфичных к CD37 молекул SMIP (включая лидерные последовательности, использованные для экспрессии и экспорта, но которые удаляются из зрелого слитого белка при экспорте из клетки; линкерные последовательности, использованные для соединения вариабельных доменов легкой и тяжелой цепи, чтобы получить связывающие домены scFv; шарнирные области, использованные для соединения связывающих доменов scFv с эффекторными доменами; и эффекторные домены), а также определенные молекулы SMIP, специфичные к CD37, включая предпочтительный слитый белок CAS-024, представлены в таблице 4.

Таблица 4

Составляющие части SMIP и выбранные полипептиды SMIP, специфичные к CD37

№ Конструкции	SEQ ID NO:	Аминокислотная последовательность
Лидерная последовательность	223	MDFQVQIFSFLLISAVIARGV
Лидерная последовательность	224	MEAPAQLLFLLLWLDPDTTG
Линкер вариабельного домена	225	GGGGSGGGGGSGGGGSS
Линкер вариабельного домена	226	GGGGSGGGGGSGGGGAS
Линкер вариабельного домена	227	GGGGSGGGSGGGGAS
Линкер вариабельного домена	228	GGGGSGGGGGSGGGGTG
Линкер вариабельного домена	229	GGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGS

	Шарнирная область	230	CPPCP
	Шарнирная область (соединяющие аминокислоты выделены курсивом)	231	SEP <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">KSSDKTHTSPPCP</span>
5	Шарнирная область (соединяющие аминокислоты выделены курсивом)	232	DLEPKSSDKTHTSPPCP
	Шарнирная область (соединяющие аминокислоты выделены курсивом)	233	DQE <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">PKSSDKTHTSPPCP</span>
10	Шарнирная область (соединяющие аминокислоты выделены курсивом)	234	GDQ <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">EPKSSDKTHTSPPCP</span>
	Шарнирная область (соединяющие аминокислоты выделены курсивом)	235	GSSEPKSSDKTHTSPPCP
15	V <sub>L</sub> мыши к CD37 (CDR выделены)	236	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">RTSENVYSYLAWYQQKQGKSPQLIVSFAKTLAEG</span> VPSRFSGSGSGTQFSLKISSLQPEDSGSYFC <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">QHHSDNPWTFGGGTELEIK</span>
	Гуманизированный V <sub>L</sub> к CD37 (CDR выделены)a	237	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">RTSENVYSYLAWYQQKPGQAPRLIIYFAKTLAEG</span> IPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYC <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">QHHSDNPWTFGQGTTKVEIK</span>
20	Гуманизированный V <sub>L</sub> к CD37 (CDR выделены)b	238	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">RASENVYSYLAWYQQKPGQAPRLIIYFAKTLAEG</span> IPARFSGSGSGTDFTLTISLEP
			EDFAVYYC <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">QHHSDNPWTFGQGTTKVEIK</span>
25	Гуманизированный V <sub>L</sub> к CD37 (CDR выделены)c	239	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">RTSQNVYSYLAWYQQKPGQAPRLIIYFAKTLAEG</span> IPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYC <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">QHHSDNPWTFGQGTTKVEIK</span>
	Гуманизированный V <sub>L</sub> к CD37 (CDR выделены)d	240	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">RTSESVYSYLAWYQQKPGQAPRLIIYFAKTLAEG</span> IPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYC <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">QHHSDNPWTFGQGTTKVEIK</span>
30	V <sub>H</sub> мыши к CD37 (CDR выделены)	241	AVQLQQSGP <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">PEEKPGASVKISCKAGS</span> YSFT <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">GYNMNNWVKQNNGKSLEWIGNIDPY</span> <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">YGGT</span> TYNR <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">KFKGKA</span> T <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">LTVDKSSSTAYMQLKSLTSED</span> S <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">AVYYC</span> ARSVGPM <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">DMDYWQGQGTV</span> TSS
	Гуманизированный V <sub>H</sub> к CD37 (CDR выделены)a	242	EVQLVQSGAEVKKPGESL <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">KISCKGSG</span> YSFT <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">GYNMNNWVRQMPGKGLEWMGNIDPY</span> <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">YGGT</span> TYNR <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">KFKGQV</span> T <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC</span> ARSVGPM <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">DMDYWQGQGTV</span> TSS
35	Гуманизированный V <sub>H</sub> к CD37 (CDR выделены)b	243	EVQLVQSGAEVKKPGESL <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">KISCKGSG</span> YSFT <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">GYNMNNWVRQMPGKGLEWMGNIDPY</span> <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">YGGT</span> TYNR <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">KFKGQV</span> T <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC</span> ARSVGPM <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">DMDYWQGQGTV</span> TSS
	Гуманизированный V <sub>H</sub> к CD37 (CDR выделены)c	244	EVQLVQSGAEVKKPGESL <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">KISCKGSG</span> YSFT <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">GYNMNNWVRQMPGKGLEWMGNIDPY</span> <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">YGGT</span> TYNR <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">KFKGQV</span> T <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC</span> ARSVGPM <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">DMDYWQGQGTV</span> TSS
40	Гуманизированный V <sub>H</sub> к CD37 (CDR выделены)d	245	EVQLVQSGAEVKKPGESL <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">KISCKGSG</span> YSFT <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">GYNMNNWVRQMPGKGLEWMGNIDPY</span> <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">YGGT</span> TYNR <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">KFKGQV</span> T <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC</span> ARSVGPM <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">DMDYWQGQGTV</span> TSS
	CH2CH3 IgG1	246	APELLGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA NAKTKP <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">REEQVN</span> STYRV <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">SVLTVLHQDWLNGKEY</span> KCKV <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">SNKALPAPIEKTISKAKG</span> QPREPV <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">YVTLPPSRDELT</span> KNQV <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">SLTCLVKGFYPSDI</span> AVEWESNGOPENNYKTTPP VLDSDG <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">SFFLYSKLTV</span> DKSRWQQGV <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</span>
45	CAS-006 (химерный SMIP к CD37)	247	YKTTPPVLDSDGSFFLYSKL <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">TDGS</span> Y <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">KLTVDKSRWQQGV</span> FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK DIQMTQSPASLSASVGETVTITC <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">RTSENVYSYLAWYQQKQGKSPQLIVSFAKTLAEG</span> VPSRFSGSGSGTQFSLKISSLQPEDSGSYFC <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">QHHSDNPWTFGGGTELEIK<span style="font-variant: normal; font-style: normal;">GGGGSG</span></span> G <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">CGGCGGCGGCSA</span> V <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">QLQQSGP<span style="font-variant: normal; font-style: normal;">ESEKPGASVKISCKAGS</span>YSFT<span style="font-variant: normal; font-style: normal;">GYNMNNWVKQNNGKSLEWIGNIDPY</span></span> FT <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">GYNMNNWVKQNNGKSLEWIGNIDPY</span> <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">YGGT</span> TYNR <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">KFKGQV</span> T <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC</span> QLKSLT <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">SEDAVYYC</span> ARSVGPM <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">DMDYWQGQGTV</span> TSS <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">DLEPKSSDKTHTSPPCP</span> APL <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">LLGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA</span> KTKP <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">REEQVN</span> STYRV <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">SVLTVLHQDWLNGKEY</span> KCKV <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">SNKALPAPIEKTISKAKG</span> QPREPV <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">YVTLPPSRDELT</span> KNQV <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">SLTCLVKGFYPSDI</span> AVEWESNGOPENNYKTTPP VLDSDG <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">SFFLYSKLTV</span> DKSRWQQGV <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</span>
	CAS-001	248	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">RTSENVYSYLAWYQQKPGQAPRLIIYFAKTLAEG</span> IPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYC <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">QHHSDNPWTFGQGTTKVEIK<span style="font-variant: normal; font-style: normal;">GGGGSG</span></span> G <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">GGGSGGGGTGEVQ</span> L <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">QSGAEVKPK<span style="font-variant: normal; font-style: normal;">GKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA</span></span> FT <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">GYNMNNWVRQMPGKGLEWMGNIDPY</span> <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">YGGT</span> TYNR <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">KFKGQV</span> T <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC</span> QWSSL <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">KASDTAMYYC</span> ARSVGPM <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">DMDYWQGQGTV</span> TSS <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">DLEPKSSDKTHTSPPCP</span> APL <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">LLGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA</span> KTKP <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">REEQVN</span> STYRV <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">SVLTVLHQDWLNGKEY</span> KCKV <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">SNKALPAPIEKTISKAKG</span> QPREPV <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">YVTLPPSRDELT</span> KNQV <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">SLTCLVKGFYPSDI</span> AVEWESNGOPENNYKTTPP VLDSDG <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">SFFLYSKLTV</span> DKSRWQQGV <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</span>
	CAS-002	249	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">RASENVYSYLAWYQQKPGQAPRLIIYFAKTLAEG</span> IPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYC <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">QHHSDNPWTFGQGTTKVEIK<span style="font-variant: normal; font-style: normal;">GGGGSG</span></span> G <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">GGGSGGGGTGEVQ</span> L <span style="font-variant: normal; font-style: normal;">QSGAEVKPK<span style="font-variant: normal; font-style: normal;">GKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA</span></span>

## ПРИМЕР 2

## ЭКСПРЕССИЯ CAS-024 И ДРУГИХ БЕЛКОВ, СПЕЦИФИЧЕСКИ СВЯЗЫВАЮЩИХСЯ С CD37

CAS-024 и другие молекулы SMIP, специфически связывающиеся с CD37, клонировали в клеточной системе экспрессии млекопитающего в клетках яичника китайского хомяка (CHO). Трансформированные клетки CHO, продуцирующие молекулы SMIP

<sup>35</sup> культивировали во встряхиваемых колбах и собранные клеточные культуральные супернатанты титровали с использованием датчика Octec Q Protein A.

В таблице 5 показано, что конструкция CAS-024 (в формате  $V_HV_L$  с линкером

вариабельного домена из 25 аминокислот) имела неожиданно очень высокий уровень экспрессии, приблизительно до величины, в 10 раз превосходящей другие гуманизированные молекулы SMIP к CD37 (главным образом, в формате V<sub>1</sub> V<sub>2</sub> с

Гуманизированные молекулы ЗМФ к CD57 (главным образом, в формате  $\text{vLvh}$ )

линкером вариабельного домена из 15 аминокислот). Действительно, все полностью гуманизированные конструкции  $V_L V_H$  экспрессировались плохо (данные не приведены), так же как и гибридные молекулы мыши-человека в любой ориентации (см. пример 5).

Таблица 5  
Экспрессия SMIP

Белок SMIP	Клонов прошло скрининг	Диапазон титров белка (мкг/мл)
CAS-001	492	65-80
CAS-002	425	200-280

CAS-003	611	300-360
CAS-024	203	500-650

### ПРИМЕР 3

#### ОЧИСТКА И ЭКСКЛЮЗИОННАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ CAS-024 И ДРУГИХ

##### БЕЛКОВ, СПЕЦИФИЧЕСКИ СВЯЗЫВАЮЩИХСЯ С CD37

Для получения большего количества белка нуклеиновую кислоту, кодирующую CAS-024 и некоторые другие молекулы SMIP, специфически связывающиеся с CD37 клонировали в клеточной системе экспрессии млекопитающего в клетках яичника китайского хомяка (CHO). Трансфицированные клетки CHO, продуцирующие молекулы SMIP, культивировали во встряхиваемых колбах.

Все молекулы SMIP, специфически связывающиеся с CD37, очищали от супернатантов культуры CHO посредством аффинной хроматографии с белком A. 50 мл колонку rProtein A Sepharose FF (GE Healthcare) уравновешивали при скорости потока 5,0 мл/мин (150 см/ч) в 1,5 объемах колонки (OK) буфером dPBS. Супернатант культуры загружали на колонку rProtein A Sepharose FF при скорости потока 1,7 мл/мин с применением АКТА Explorer 100 Air (GE healthcare), захватывая рекомбинантные молекулы SMIP. Колонку промывали 5 объемами колонки (OK) буфером dPBS, затем 1,0 M NaCl, 20 mM фосфатом натрия, pH 6,0, а затем 25 mM NaCl, 25 mM NaOAc, pH 5,0. Рекомбинантные молекулы, специфически связывающиеся с CD37, элюировали с колонки 100 mM глицином, pH 3,5. Фракции (10 мл) элюированного продукта собирали, а затем pH доводили до 5,0, 0,5 M 2-(N-морфолино)этансульфоновой кислотой (MES) в объеме 20% от элюированного объема, pH 6,0. Этот элюированный продукт концентрировали приблизительно до 25 мг/мл белка и стерилизовали фильтрованием.

Этот концентрированный и стерилизованный белок дополнительно очищали эксклюзионной хроматографией (ЭХ) GPC с получением молекулы SMIP (димера), отделенной от высокомолекулярных агрегатов. Колонку XK 50/100 (GE healthcare), содержащую 1 л Superdex 200 Sepharose FF, уравновешивали при скорости 12,6 мл/мин (38 см/ч) в 1,5 объемах колонки (OK) буфером dPBS. На колонку наносили максимальный объем 54 мл (3% OK). Скорость потока в колонке продолжали поддерживать при 12,6 мл/мин и элюированный белок разделяли на фракции по 40 мл. В каждой фракции анализировали качество продукта с использованием аналитической ВЭЖХ, и элюированные фракции объединяли до количества приблизительно более 95% представляющего интерес белка (неагрегированного). Полученный объединенный образец стерилизовали фильтрованием через 0,22 мкм фильтр, концентрировали, а затем формулировали в состав, содержащий 20 mM фосфат натрия, 240 mM сахарозу, pH 6,0.

На фиг. 2A-2D представлены кривые ЭХ, демонстрирующие пики, содержащие представляющий интерес белок (POI) для CAS-001 (SEQ ID NO:6), CAS-002 (SEQ ID NO: 48), CAS-003 (SEQ ID NO:52) и CAS-024 (SEQ ID NO:253), соответственно. Пик CAS-024 является самым узким и более симметричным, чем в образцах CAS-001, CAS-002 и CAS-003 (более широкие и несимметричные). Молекула CAS-006 (химерная) дает острый пик, сходный с CAS-024. Образцы CAS-001, CAS-002 и CAS-003 имеют небольшое концевое плечо, на долю которого при интегрировании приходится приблизительно 35% площади POI. Это "плечо" трудно отделить от POI и, возможно, оно представляет неправильно уложенные конформеры или гетерогенную группу молекул (например, имеющих различные уровни гликозилирования). Это указывает на то, что CAS-024 не только лучше экспрессировался, но также что эта конструкция позволяет получать более гомогенную популяцию молекул.

## ПРИМЕР 4

СВЯЗЫВАНИЕ CAS-024 С КЛЕТКАМИ ЯВЛЯЕТСЯ НЕОЖИДАННО ВЫСОКИМ  
ОТНОСИТЕЛЬНО ДРУГИХ БЕЛКОВ, СПЕЦИФИЧЕСКИ СВЯЗЫВАЮЩИХСЯ  
С CD37

5 Для сравнения аффинности связывания различных молекул иммунофармацевтических  
средств на основе модульных белков малого размера (SMIP) к CD37, найденных на  
клетках линии Ramos (B-лимфобластоидная клеточная линия, полученная из лимфомы  
Беркитта) использовали анализ конкурентного связывания. Очищенную с помощью  
ЭХ химерную молекулу SMIP к CD37 (CAS-006, SEQ ID NO:247) метили флуоресцентным  
10 красителем FMAT Blue® (Applied Biosystems) и использовали в качестве стандарта для  
конкуренции с очищенной немеченой химерной молекулой SMIP к CD37 (положительный  
контроль) и очищенными немечеными гуманизированными тестируемыми молекулами  
SMIP к CD37. Более высокая аффинность проявлялась в виде более слабого сигнала  
15 флуоресценции, а значение флуоресценции FL1 использовали для получения кривой  
конкурентного связывания. В кратком изложении, меченую реактивом FMAT Blue®  
химерную молекулу SMIP к CD37 разбавляли до концентрации 2 мкг/мл блокирующим  
буфером FACS и очищенные образцы белка (CAS-001 (SEQ ID NO:6), CAS-002 (SEQ ID  
NO:48), CAS-003 (SEQ ID NO:52) и CAS-024 (SEQ ID NO:253)) серийно разводили 1:2 до  
концентрации в диапазоне от 50 мкг/мл до 0,02 мкг/мл. Клетки линии Ramos собирали  
20 при скорости 1000 об/мин в течение 5 минут и ресуспензировали в блокирующем буфере  
FACS с концентрацией  $4 \times 10^6$  клеток/10 мл буфера. В каждую лунку черного 96-луночного  
планшета добавляли следующее: 50 мкл образца, 50 мкл химерной молекулы SMIP к  
CD37, меченого FMAT Blue® и 50 мкл клеток линии Ramos ( $4 \times 10^4$ /лунку). Планшеты  
25 инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин и считывали на 8200 Cellular  
Detection System (Applied Biosystems), настроенном на средний размер клеток и слабый  
сигнал.

Этот анализ конкурентного связывания с FMAT показал, что CAS-024  
(гуманизированная молекула SMIP к CD37, содержащая V<sub>H</sub>V<sub>L</sub> scFv с линкером  
30 вариабельного домена длиной 25 аминокислот) имеет такую же аффинность к CD37,  
что и исходная химерная молекула SMIP к CD37 и, в отличие от нее, имеет неожиданно  
более высокую, до 4 кратной, аффинность к CD37 по сравнению с гуманизированными  
молекулами SMIP к CD37, содержащими обратную структуру V<sub>L</sub>V<sub>H</sub> и более короткий  
линкер вариабельного домена длиной 16 аминокислот (см. фиг. 3). Наилучшее  
35 связывание, хотя и все еще значительно меньшее, чем у CAS-006 или CAS-024, выявили  
у конструкции V<sub>L</sub>V<sub>H</sub>, не содержащей каких-либо мутаций в CDR (CAS-001). Однако при  
этом CAS-001 являлся самой плохо экспрессирующейся конструкцией и давал  
негомогенную группу очищенных молекул - даже в сравнении с этой конструкцией  
CAS-024 связывался в 1,5-2 раза лучше, чем CAS-001.

40 Этот результат являлся неожиданным также и потому, что M99 и Y102 в CDR3  
тяжелой цепи CAS-024 подверглись мутации - положение Y102, как правило, является  
консервативным, и следовало ожидать, что изменение только в этом положении будет  
ослаблять или даже прекращать связывание (например, CAS-062, мутантный в  
положении Y102, обладает детектируемым, но значительно меньшим связыванием, по  
45 сравнению с CAS-001 или CAS-024, тогда как каждая от CAS-063 до CAS-067 в этом  
анализе обладают от слабо детектируемой до отсутствующей связывающей активностью  
при введении мутации в положение M99 или D101, данные не приведены). Таким образом,  
структуре CAS-024 обеспечивает получение молекулы, которая неожиданно связывается

так же, как и химерная молекула CAS-006.

#### ПРИМЕР 5

#### ЭКСПРЕССИЯ И СВЯЗЫВАНИЕ CAS-024 С КЛЕТКАМИ ПО СРАВНЕНИЮ С ГИБРИДНЫМИ БЕЛКАМИ МЫШИ-ЧЕЛОВЕКА, СПЕЦИФИЧЕСКИ

##### 5 СВЯЗЫВАЮЩИМИСЯ С CD37

CAS-024 и другие молекулы SMIP, специфически связывающиеся с CD37, получали посредством технологии рекомбинантных ДНК и трансфицировали в клетки линии HEK293 в течение 7 суток. Супернатанты клеточных культур собирали на сутки 7 и титровали с использованием датчика Octec Q Protein A.

10 Подобно результатам, полученным в примере 2, здесь в таблице 6 показано, что CAS-024 (в формате V<sub>H</sub>V<sub>L</sub> с линкером вариабельного домена длиной 25 аминокислот) экспрессировался приблизительно в 5-27 раз лучше, чем другие гуманизированные или гибридные молекулы SMIP мыши-человека к CD37. Гибридные молекулы человека-мыши не экспрессировались достаточно хорошо вне зависимости от ориентации V<sub>H</sub>V<sub>L</sub>  
15 или V<sub>L</sub>V<sub>H</sub>.

Таблица 6  
Экспрессия SMIP

Белок SMIP	Титр белка (мкг/мл)
CAS-002 (hVLhVH)	0,47
CAS-003 (hVLhVH)	2,39
CAS-014 (mVHhVL)	2,16
CAS-017 (hVLmVH)	0,70
CAS-006 (mVLmVH)	9,3
CAS-024 (hVHhVH)	12,7

25 Для сравнения аффинности связывания различных гибридных молекул SMIP человека-мыши к CD37 по сравнению со связыванием CAS-024 с клетками линии Ramos использовали анализ конкурентного связывания, описанный в примере 4. Очищенную с помощью ЭХ химерную молекулу SMIP к CD37 (CAS-006, SEQ ID NO:247) метили флуоресцентным красителем FMAT Blue® (Applied Biosystems) и использовали в качестве 30 стандарта для конкуренции с очищенной немеченой химерной молекулой SMIP к CD37 (CAS-006, положительный контроль) и очищенными немечеными гуманизированными тестируемыми молекулами SMIP к CD37 - CAS-002 (SEQ ID NO:48), CAS-003 (SEQ ID NO:52), CAS-014 (SEQ ID NO:251), CAS-017 (SEQ ID NO:252) и CAS-024 (SEQ ID NO:253).

35 Этот анализ конкурентного связывания с FMAT снова показал, что CAS-024 (гуманизированная молекула V<sub>H</sub>V<sub>L</sub> с линкером длиной 25 аминокислот) обладал такой же аффинностью к CD37, что и исходная химерная молекула SMIP к CD37 (CAS-006), тогда как CAS-002 и CAS-003 (гуманизированные молекулы V<sub>L</sub>V<sub>H</sub> с линкером длиной 16 аминокислот) не связывались также хорошо (демонстрируя 2-3-кратное снижение) (см. фиг. 4A). Гибридные молекулы человека-мыши, независимо от ориентации 40 вариабельного домена (V<sub>H</sub> мыши-гуманизированный V<sub>L</sub> с линкером длиной 22 аминокислоты или гуманизированный V<sub>L</sub>-V<sub>H</sub> мыши с линкером длиной 16 аминокислот), связывались также или даже лучше (в 1,5-2 раза), чем CAS-006 и CAS-024 (см. фиг. 4B). Эти данные показывают, что гибридная молекула мыши-человека без мутаций, 45 независимо от ориентации, связывается также или даже лучше, чем CAS-006, и что полностью гуманизированная V<sub>L</sub>V<sub>H</sub> конструкция без мутаций в CDR связывается лучше, чем гуманизированные молекулы, но все еще обладают сниженным связыванием по сравнению с CAS-006 или CAS-024. Совместно эти данные указывают на то, что более

сильным связыванием обладают те молекулы, которые не содержат мутаций в CDR. Также, по-видимому, конкретный порядок ( $V_L V_H$  или  $V_H V_L$ ) не решает проблемы с экспрессией, даже когда используется более длинный линкер вариабельного домена (см. CAS-014). Таким образом, выбор молекулы со структурой CAS-024 и свойствами, 5 схожими с исходной молекулой CAS-006, прогнозу не поддавался.

#### ПРИМЕР 6

#### CAS-006 И РАЗЛИЧНЫЕ АНТИТЕЛА, СПЕЦИФИЧНЫЕ К CD37, СВЯЗЫВАЮТСЯ С ОДНИМ ИЛИ С ПЕРЕКРЫВАЮЩИМСЯ ЭПИТОПОМ НА CD37

10 Для идентификации эпитопа CD37, с которым связывается CAS-006 и другие ранее описанные антитела, специфичные к CD37, проводили эксперименты. Неконъюгированное MB371 (#555457) и конъюгированное с ФИТЦ MB371 (#555456) получали из BD Pharmingen (San Jose, CA), конъюгированное с ФИТЦ BL14 (#0457) из Immunotech/Beckman Coulter (Fullerton, CA), конъюгированное с ФИТЦ NMN46 (#RDI-  
15 CBL 136FT) и неконъюгированное NMN46 (#RDI-CBL 136) из RDI (Flanders, NJ), конъюгированное с ФИТЦ IPO24 (#186-040) и неконъюгированное IPO-24 (#186-020) из Ancell Corporation (Bayport, MN), конъюгированное с ФИТЦ HH1 (#3081) и неконъюгированное HH1 (#3080) из DiaTec.Com (Oslo, Norway) и конъюгированное с  
20 ФИТЦ WR17 (YSRTMCA483F) и неконъюгированное WR17 (YSRTMCA483S) из Accurate Chemical & Scientific (Westbury, NY). Белок SMIP CAS-006 получали, как описано в примере 2.

25 CAS-006 конъюгируют с ФИТЦ с использованием набора "Molecular Probes Floureporter FITC Labeling" (F6434) в соответствии с инструкциями производителя следующим образом: пик представляющего интерес белка (POI) CAS-006 с концентрацией 13,5 мг/мл доводили до 5 мг/мл посредством PBS. Один мг (200 мкл) добавляли в пробирки из набора, содержащие мешалку, и добавляли 1 М NaHCO<sub>3</sub> (доводили до pH 8,5 с использованием 6 н. NaOH) до конечной концентрации 0,1 М. К 370 мкг ФИТЦ добавляли 50 мкл DMSO и добавляли в пробирки в молярном отношении ФИТЦ:белок 15, 20, 30 и 40 с следующей формулой для определения количества мкл ФИТЦ для добавления:  
30 [количество мкл раствора ФИТЦ для добавления=5 мг/мл белка×0,2 мл×389×100×желаемое молярное отношение/молекулярная масса CAS-006 (110000)].

35 Реакционные смеси защищали от света и непрерывно перемешивали в течение 75 минут при комнатной температуре. Реакционные смеси добавляли в центрифужные колонки, подготовленные как описано в наборе, и центрифугировали при 1100 g в течение 5 минут с заменой буфера на PBS с азидом и удалением неконъюгированного ФИТЦ. ОП при 280 нМ и 494 нМ определяли с использованием 2 мкл капель на Nanodrop; коэффициент экстинкции для CAS-016 для этого устройства определяли экспериментально посредством считывания разведений исходной неконъюгированной молекулы SMIP, концентрация каждого конъюгата составляла 4,25 мг/мл и определяли следующие отношения ФИТЦ:белок: 2,7 ФИТЦ/CAS-016 при отношении 15; 3,7 ФИТЦ/  
40 CAS-016 при отношении 20; 4,4 ФИТЦ/CAS-016 при отношении 30 и 5,1 ФИТЦ/CAS-016 при отношении 40.

Добавляли BSA до 3 мг/мл, чтобы помочь стабилизировать белок. Связывание каждой фракции оценивали при разведениях в диапазоне 100-24300× на Ramos и 3200-25600× на PBMC человека. Все фракции связывались, но для дальнейшего использования выбрано отношение MR30, поскольку оно давало высокий MFI, который хорошо поддерживался во всем использованном диапазоне титрования, указывая на то, что в

этой реакции avidность связывания затрагивалась менее всего.

Для определения оптимального количества для использования в исследованиях по блокированию в исходном исследовании связывания конъюгаты меченых ФИТЦ антител титровали начиная от 10 нг/мл до 10 мкг/мл. Выбранный уровень был несколько 5 ниже насыщающего количества и сохранялся постоянным в последующих тестах, тогда как уровни блокирующего антитела увеличивались в 10-кратном диапазоне. Строили графики данных в виде процента максимального связывания в зависимости от концентрации блокирующего антитела, так что более высокие уровни указывают на менее эффективное блокирование, тогда как более низкие уровни указывают на более 10 эффективную блокирующую активность. Все протестированные антитела проявляли блокирующую активность максимального связывания, наблюдавшегося без немеченых реагентов (фиг. 5).

Затем с использованием панели различных клонов мАТ к CD37, включая MB371, BL14, NMN46, IPO24, HH1, WR17 и химерный SMIP CAS-006 окрашивали клетки BJAB, 15 линии лимфобластоидных В-клеток.

Для анализа конкурентного связывания инкубировали  $2,5 \times 10^5$  клеток BJAB в 96-20 луночных планшетах с V-образным дном в среде для окрашивания (PBS с 2% сывороткой мыши) с конъюгированными с ФИТЦ мАТ к CD37 в концентрации 1,25 мкг/мл в присутствие неконъюгированного мАТ к CD37 в указанных концентрациях (2,5, 1,25, 0,6 или 0,3 мкг/мл) или в среде для окрашивания в течение 45 минут на льду 25 в темноте. Перед добавлением клеток в реакционные смеси добавляли блокирующие антитела и конъюгаты меченых ФИТЦ антител. Затем клетки отмывали в 2,5-кратном PBS и фиксировали в 1% параформальдегиде (USB, Cleveland, Ohio). Обработанные клетки анализировали проточной цитометрией с использованием устройства FACsCalibur и программного обеспечения CellQuest (BD Biosciences, San Jose, CA).

Для анализа перекрестного блокирования FACs инкубировали  $2,5 \times 10^5$  клеток BJAB в 96-луночных планшетах с V-образным дном в среде для окрашивания (PBS с 2% мышиной сывороткой) в присутствие неконъюгированного мАТ к CD37 в концентрации 30 5 мкг/мл в среде для окрашивания в течение 45 минут при комнатной температуре в темноте. Добавляли конъюгированные с ФИТЦ мАТ к CD37 до конечной концентрации 2 мкг/мл, что приводило к разбавлению немеченых реагентов до 3,3 мкг/мл. Реакционные смеси дополнительно инкубировали в темноте в течение 45 минут при 35 комнатной температуре, затем промывали 2,5 раза в PBS и в заключение фиксировали в 1% параформальдегиде в PBS (USB, Cleveland, Ohio). Клетки анализировали проточной цитометрией на устройстве FACsCalibur с использованием программного обеспечения Cell Quest (BD Biosciences, San Jose, CA).

Для анализа связывания с клетками, клетки суспендировали в PBS (Gibco/Invitrogen, Grand Island NY), содержащем 2% FBS (Gibco/Invitrogen) (среда для окрашивания) в 40 концентрации приблизительно  $4 \times 10^6$  клеток/мл. Затем клетки переносили в планшеты, а затем добавляли 1:1 тестируемые образцы, разбавленные средой для окрашивания, до определенной конечной концентрации. Реакционные смеси инкубировали в течение 45 минут на льду. Образцы центрифугировали и промывали 2 раза в PBS. Добавляли меченое ФИТЦ антитело козы к IgG человека (CalTag, Burlingame CA) при конечном 45 разведении 1:50 и инкубировали 45 минут на льду. Образцы центрифугировали, промывали в PBS, затем фиксировали в 200 мкл 1% параформальдегида в PBS (USB, Cleveland, Ohio). Клетки анализировали проточной цитометрией на устройстве FACsCalibur с использованием программного обеспечения Cell Quest (BD Biosciences,

San Jose, CA).

Каждое антитело продемонстрировало зависимое от дозы ингибирование связывания, что указывало на то, что все протестированные молекулы связывались с одинаковым или сильно сходными эпитопами. У каждого антитела наблюдали отличающуюся активность ингибирования связывания. SMIP CAS-006 обладала самым высоким уровнем блокирующей активности среди всех протестированных молекул, тогда как НН1 обеспечивала промежуточный уровень блокирующей активности, а WR17, IPO24 блокировали лучше, чем MB371, но показали менее эффективное блокирование, чем другие две немеченные молекулы (фиг. 5).

В дополнение к анализу блокирующей активности проводили подобные серии экспериментов, в которых различные направленные к CD37 антитела тестировали на их способность конкурировать с другими антителами за связывание с рецептором CD37. Результаты этих экспериментов, подобно результатам, полученным в исследованиях блокирования для всех протестированных молекул, указывают на то, что различные направленные на CD37 антитела и CAS-006 имеют одинаковые или тесно перекрывающиеся эпитопы.

#### ПРИМЕР 7

#### ЭФФЕКТ ДОЗЫ CAS-024 В МОДЕЛИ ВВОДИМОГО ПОДКОЖНОГО КСЕНОТРАНСПЛАНТАТА ОПУХОЛИ ЧЕЛОВЕКА (DOHH2) НА SCID-МЫШАХ

Целью этого эксперимента была проверка эффекта дозы в лечении с использованием CAS-024 в модели вводимого подкожного ксенотрансплантата опухоли человека (DOHH2) на SCID-мышах. DOHH2 представляет собой  $CD20^+CD37^+$  B-лимфобластоидную клеточную линию человека, полученную у пациента с фолликулярной лимфомой (Kluin-Nelemans et al., Leukemia 5:221, 1991). Таким образом, DOHH2 получали у пациента с неберкиттовской НХЛ.

Пять миллионов клеток DOHH2 инъецировали подкожно в бок самкам мышей СВ-17SCID (Harlan, Somerville, NJ) в возрасте 6,5 недель и при средней массе  $18,0 \pm 0,1$  г (в диапазоне от 14,6 до 22,6 г). На сутки 8 после инокуляции опухоли, пальпируемые опухоли были различимы у большинства мышей. Несущих опухоли мышей рассортировали на четыре группы с равными средними объемами опухолей ( $n=14$  в группе; 2 клетки по 5 мышей и 1 клетка с 4-мя мышами для каждой группы). Сутки, когда проводили сортировку, определили как сутки 0. Диаметры опухолей определяли с помощью пары циркулей, а объемы опухолей вычисляли с помощью формулы:  $V=1/2[\text{длина} \times (\text{ширина})^2]$ . Исходный средний объем опухоли составлял  $228 \text{ mm}^3$ , средний исходный размер опухоли составлял  $224 \text{ mm}^3$ , а диапазон составлял от 179 до  $284 \text{ mm}^3$ .

Таблица 7  
Реактивы для использования *in vivo*

Реактив	% POI	Концентрация и эндотоксин	Препарат для инъекции
PBS	н.п.	1× Эндотоксин <0,03 ЭЕ/мг	н.п.

IgG человека (huIgG)	Не тестировали	10 мг/мл Эндотоксин= 10 ЭЕ/мг	Разбавленный до 1,0 мг/мл в PBS
CAS-024	100	9,6 мг/мл Эндотоксин= 0,01 ЭЕ/мг	Разбавленный до 1,0 мг/мл в PBS для получения дозы 200 мкг; затем разбавленный 1:2 для получения дозы 100 мкг, затем серийно разведенный 1:3 с получением растворов других доз.

Несущие опухоль группы SCID-мышей обрабатывали на сутки 0, 4 и 8 посредством интраперitoneальных инъекций 0,2 мл PBS, содержащего 200 мкг huIgG (отрицательный контроль) или 200, 100, 30, 10 или 3 мкг CAS-024. В сутки введения получали два раствора

с наименьшей дозой CAS-024, чтобы избежать необходимости добавлять белок-носитель в самые разбавленные растворы. Растворы лекарственного средства имели цветовое кодирование, как описано ниже (см. таблицу 8 ниже).

Таблица 8 Постановка эксперимента						
Идентификатор группы	Количество мышей, путь введения и сутки введения	Доза на инъекцию (мкг)	мг/кг на инъекцию <sup>a</sup>	Суммарная доза (мкг)	Суммарная доза (~мг/кг) <sup>a</sup>	
huIgG	14 на группу и/п инъекция инъекция на сутки 0, 4 и 8	200	11,1	600	33	
CAS-024 200		200	11,1	600	33	
CAS-024 100		100	5,6	300	16,7	
CAS-024 30		30	1,7	90	5,0	
CAS-024 10		10	0,6	30	1,7	
CAS-024 3		3	0,2	9	0,5	

<sup>a</sup> Следует отметить, что huIgG и CAS-024 доставляли в мкг на мышь, а не в мг/кг. Приблизительные мг/кг приведены для удобства и основаны на средней массе (18,0±0,1 г) мышей на сутки 0. Диапазон масс в этом эксперименте составил от 14,6 до 22,6 г.

Получали дозированные растворы в сходных объемах и содержимое пробирок указывали на снимающихся ярлыках. Исследователь, не принимавший участие в лечении или оценке мышей, помещал на каждую пробирку цветовой код и указывал код и соответствующее ему содержимое пробирки в лабораторном журнале. Мышей подвергали ежедневному мониторингу посредством визуального осмотра. Массу определяли еженедельно, а диаметр опухолей по меньшей мере 3 раза в неделю (пн,ср,пт) определял наблюдатель, не владеющий сведениями о группах лечения (см. выше).

Объем опухоли вычисляли, как описано выше. Мыши подвергали эвтаназии, если объем опухоли у нее достигал более 1500 мм<sup>3</sup> (или 1200 мм<sup>3</sup> в пятницу). Смерть не являлась конечной точкой в протоколах течения опухоли и, если не указано иначе, "выживаемость" мыши определяли по моменту времени, когда ее подвергали эвтаназии вследствие превышения у нее опухолью объема предварительно определенных пределов.

(По протоколу требовалось подвергать мышей эвтаназии, если (1) объемы опухоли у них превышал указанные выше параметры, (2) происходило изъязвление опухоли, (3) опухоль препятствовала подвижности мыши, и (4) потеря массы превышала 20% массы тела.)

Одну из мышей в группе лечения CAS-024 100 мкг подвергли эвтаназии на сутки 35 из-за потери массы >20%. В этот момент времени объем опухоли у этой мыши составлял 266 мм<sup>3</sup>, и ее обработали как цензурированные данные для анализа выживаемости (мыши не подвергнута эвтаназии по состоянию на сутки 35 вследствие роста опухоли). При расчете частоты отсутствия опухолей в конце исследования эту мышь классифицировали как мышь, которую подвергали эвтаназии в ходе исследования вследствие роста у нее опухоли (ее опухоль снова росла в момент ее смерти). Ни одну другую мышь не обнаружили мертвой и ни одну не подвергали эвтаназии вследствие потери массы, изъязвления опухоли или сниженной подвижности. Ни в одной группе лечения не наблюдали явных признаков токсичности или потери массы (данные не приведены).

Все статистические исследования проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Значимые различия по средним объемам опухолей и средним относительным объемам опухолей определяли с использованием однофакторного дисперсионного анализа для непараметрических данных (критерий Крускала-Уоллиса)

с апостериорным критерием множественного сравнения Данна. Для проверки различий между всеми группами лечения CAS-024 и группой huIgG, сравнивали все группы. Для сравнения только между группами CAS-024 группу huIgG исключали. Кроме того, группы с высокими и средними дозами (200, 100 и 30 мкг) анализировали как один набор данных, а группы со средними и низкими дозами (30, 10 и 3 мкг) анализировали как другой набор данных. Значимые различия по выживаемости мышей с течением времени определяли с использованием анализа выживаемости Каплана-Мейера с логарифмическим ранговым критерием для сравнения кривых выживаемости. Значимые различия по частоте отсутствия опухолей у мышей определяли с использованием точного критерия Фишера, значимыми считали значения  $p < 0,05$ .

CAS-024 обладал зависимым от дозы ингибирующим действием на рост опухолей DOHH2. За исключением группы лечения низкой дозой (3 мкг), средний объем опухоли в каждой группе лечения CAS-024 был значительно ниже, чем в группе лечения IgG человека уже на сутки 5 и оставался более низким до суток 12. Мышей, которых лечили с использованием huIgG, подвергали эвтаназии, начиная с суток 12; таким образом, сравнение объемов опухолей в группах лечения CAS-024 и в группе huIgG в более поздние моменты времени не проводил. В терминах доза-ответ, значимых различий в средних объемах опухолей в двух группах с самыми высокими дозами не наблюдали в любой момент исследования. В отличие от этого, средние объемы опухолей в этих двух группах значимо отличались от средних объемов опухолей в каждой из трех групп с более низкими дозами с 12 по 16 сутки (16 сутки были последним оцениваемым моментом времени для группы с низкой дозой). Подобным образом, средние объемы опухолей у мышей из групп дозирования 30 мкг и 10 мкг отличались друг от друга и от группы с низкой дозой в течение данного периода времени.

Опухоли у мышей, которых лечили с использованием huIgG, росли быстро и всех мышей в этой группе подвергли эвтаназии на сутки 19. Как обобщено в таблицах 9 и 10 ниже, выживаемость мышей, которых лечили любой дозой CAS-024, была пролонгирована относительно группы лечения huIgG ( $p < 0,0001$  во всех случаях). В терминах дозы-эффекта, отсутствовали значимые различия в кривых выживаемости мышей, которых лечили с использованием режимов самых высоких доз (200 и 100 мкг) ( $p = 0,7091$ ). За исключением этого сравнения групп, имели место значимые различия между кривой выживаемости для каждой группы дозирования и кривой выживаемости для каждой группы, которую лечили в режиме более низкой дозы (значения  $p$  находились в диапазоне от 0,0132 до  $< 0,0001$ ).

35 Таблица 9  
Среднее время выживаемости и частота отсутствия опухолей у мышей

Идентифика- тор группы <sup>a</sup>	Суммарная доза	Среднее время выживаемости (сутки) <sup>b</sup>	Смерть (не по причине большого объема опухоли)	Частота отсутствия опухолей в конце исследования <sup>c</sup>	Значение $p$ для точно- го критерия Фишера (сравнение частоты отсутствия опухолей) <sup>d</sup>
huIgG 200	600 мкг	14	0/14	0/14 (0%)	Н.п.
CAS-024 200	600 мкг	Не определено <sup>ef</sup>	0/14	11/14 (79%) <sup>g</sup>	< 0,0001
CAS-024 100	300 мкг	Не определено	1/14 <sup>h</sup>	11/14 (79%)	< 0,0001
CAS-024 30	90 мкг	35	0/14	5/14 (36%)	0,0407
CAS-024 10	30 мкг	28	0/14	0/14 (0%)	Н.п.
CAS-024 3	9 мкг	19	0/14	0/14 (0%)	Н.п.

<sup>5</sup>	<sup>a</sup> Мышей лечили указанным белком посредством и/п инъекций на сутки 0, 4 и 8. Числа указывают количество белка (мкг), инъцированное в сутки.
<sup>b</sup>	"Выживаемость" мыши определялась теми сутками, когда ее подвергли эвтаназии вследствие роста опухоли. Одну мышь в группе дозирования CAS-024 100 мкг подвергли эвтаназии на сутки 35 вследствие потери массы >20%. В этот момент объем опухоли мыши составлял 266 мм <sup>3</sup> , и ее обрабатали как цензурированные данные (объем опухоли не достиг предварительно заданного предела на сутки 35) для анализа Каплана-Мейера. Ни одну другую мышь не подвергали эвтаназии по причине, отличной от достижения предварительно заданного предела объема опухоли.
<sup>c</sup>	У мышей без опухолей отсутствовали пальпируемые подкожные опухоли.

Отсутствие опухолевых клеток не подтверждало гистологическим исследованием. Исследование завершали на сутки 61.

<sup>d</sup> Каждую группу сравнивали с контрольной группой, которую лечили с использованием huIgG.

<sup>e</sup> Среднее время выживаемости не определяли, когда >50% мышей были живы к концу периода наблюдения.

<sup>f</sup> Значения, выделенные полужирным шрифтом, указывают на то, что кривые выживаемости для указанной группы значительно отличались от кривых выживаемости для контроля с huIgG ( $p<0,0001$  в каждом случае, логарифмический ранговый критерий).

<sup>g</sup> Значения, выделенные полужирным шрифтом, значительно отличаются от контрольной группы, которую лечили с использованием huIgG.

<sup>h</sup> Одну мышь подвергли эвтаназии на сутки 35 вследствие потери массы >20%. В этот момент объем опухоли у этой мыши составлял 266 мм<sup>3</sup> и ее обрабатали как цензурированные данные для анализа Каплана-Мейера.

<sup>15</sup>

Таблица 10  
Значения р для сравнения кривых выживаемости и частоты отсутствия опухолей среди групп лечения CAS-024

Сравнение групп <sup>a</sup>	Значения р для указанных сравнений	
	Логарифмический ранговый критерий (сравнение кривых выживаемости)	Точный критерий Фишера (сравнение частоты отсутствия опухолей)
200 в сравнении с 100	0,7091	1,0000
200 в сравнении с 30	<b>0,0132<sup>b</sup></b>	0,0542
200 в сравнении с 10	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
200 в сравнении с 3	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
100 в сравнении с 30	0,0035	0,0542
100 в сравнении с 10	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
100 в сравнении с 3	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
30 в сравнении с 10	0,0002	0,0407
30 в сравнении с 3	<b>&lt;0,0001</b>	0,0407
10 в сравнении с 3	<b>&lt;0,0001</b>	Н.п.

<sup>a</sup> Для информации о группах см. подписи к таблице 7.

<sup>b</sup> Значения р<0,05 выделены полужирным шрифтом для выделения.

<sup>30</sup>

Все мыши в группе лечения huIgG и в двух группах с самыми низкими дозами CAS-024 (10 и 3 мкг) подвергнуты эвтаназии вследствие роста у них опухолей. В отличие от этого, большинство опухолей в группах мышей, которых лечили с использованием 200 или 100 мкг CAS-024, регрессировали до состояния, в котором пальпируемые опухоли отсутствовали. К концу исследования 11/14 (79%) мышей в каждой из двух групп с самыми высокими дозами и 5/14 (36%) мышей в группе дозирования 30 мкг оставались без опухолей ( $p<0,0001$  и 0,0407, соответственно, в сравнении с группой huIgG).

Таким образом, CAS-024 оказывал зависимое от дозы ингибирующее действие на рост вводимых подкожных ксенотрансплантатов опухоли человека (DOHH2) у SCID-мышей. Два режима с наиболее высокими дозами (100 или 200 мкг в одной интраперitoneальной инъекции; суммарная доза 300 или 600 мкг, которая соответствует приблизительно 16,7 или 33 мг/кг, соответственно) обладали сходным ингибирующим эффектом и были наиболее эффективными среди протестированных режимов с точки зрения ингибирования роста опухоли, продления выживаемости и индукции полной регрессии опухоли.

#### ПРИМЕР 8

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ CAS-024 И РИТУКСАНА® В КАЧЕСТВЕ ОТДЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ В МОДЕЛИ ВВОДИМОГО КСЕНОТРАНСПЛАНТАТА ОПУХОЛИ

## ЧЕЛОВЕКА (ДОНН2) НА SCID-МЫШАХ

Целью данного исследования являлось изучение эффективности CAS-024 и ритуксана в качестве отдельных средств в модели вводимого ксенотрансплантата опухоли человека (ДОНН2) на SCID-мышах. Как указано выше, ДОНН2 представляет собой CD20<sup>+</sup>CD37<sup>+</sup>  
5 В-лимфобластоидную клеточную линию человека, полученную у пациента с фолликулярной лимфомой.

Пять миллионов клеток ДОНН2 инъецировали подкожно в бок самкам мышей СВ-17SCID (Harlan, Somerville, NJ) в возрасте 6,5 недель. На сутки 8 после инокуляции опухоли, пальпируемые опухоли у большинства мышей присутствовали различимые опухоль. Несущих опухоль мышей рассортировывали на четыре группы (n=15 в группе; 10 3 клетки по 5 мышей для каждой группы) с равными средними объемами опухолей. Сутки, когда проводили сортировку, определили как сутки исследования 0. Диаметры опухолей определяли с помощью пары циркулей, а объемы опухолей вычисляли с 15 помощью формулы:  $V=1/2[\text{длина} \times (\text{ширина})^2]_3$ . Исходный средний объем опухоли составлял 228  $\text{мм}^3$ ; средний исходный размер опухоли составлял 227  $\text{мм}^3$ , а диапазон составлял от 181 до 272  $\text{мм}^3$ . Мышей (по 15 на группу лечения) лечили на сутки 0, 4 и 8 посредством интраперitoneальной инъекции 0,2 мл PBS, содержащего 200 мкг IgG 20 человека, CAS-024 или ритуксана® (всего 600 мкг после трех введений). Для групп с интраперitoneальным лечением с использованием huIgG, CAS-024 и ритуксана® интраперitoneально, получали схожие объемы растворов и содержимое пробирок указывали на снимающихся ярлыках. Исследователь, не принимавший участие в лечении или оценке мышей, помещал на каждую пробирку цветовой код и указывал код и 25 соответствующее ему содержимое пробирки в лабораторном журнале.

Мышей подвергали ежедневному мониторингу посредством визуального осмотра. Массу определяли еженедельно, а диаметр опухолей по меньшей мере 3 раза в неделю (пн,ср,пт) определял наблюдатель, не владеющий сведениями о группах лечения (см. выше). Объем опухоли вычисляли, как описано выше. Объемы опухолей в последние 30 сутки, когда все мыши были живы, в каждой группе также выражали в единицах объема опухоли относительно суток 0, используя следующую формулу:

Относительный объем опухоли в представляющие интерес сутки=(объем в представляющие интерес сутки - объем в сутки 0)/объем в сутки 0

Мышей подвергали эвтаназии, если объем опухоли у них достигал более 1500  $\text{мм}^3$

35 (или 1200  $\text{мм}^3$  в пятницу). Смерть не являлась конечной точкой в протоколах течения опухоли и, если не указано иначе, "выживаемость" мыши определяли по моменту времени, когда ее подвергали эвтаназии вследствие превышения у нее опухолью объема предварительно определенных пределов. (Протокол авторов изобретения требовал подвергать мышей эвтаназии, если объемы опухоли у них превышали вышеуказанные 40 величины, происходило изъязвление опухоли, опухоль препятствовала подвижности мыши или потеря массы превышала 20% массы тела.)

Все статистические исследования проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Значимые различия по средним объемам опухолей и средним относительным объемам опухолей определяли с использованием однофакторного 45 дисперсионного анализа для непараметрических данных (критерий Крускала-Уоллиса) с апостериорным критерием множественного сравнения Данна. Значимые различия по выживаемости мышей с течением времени определяли с использованием анализа выживаемости Каплана-Майера с логарифмическим ранговым критерием для сравнения

кривых выживаемости. Значимые различия по частоте отсутствия опухолей у мышей определяли с использованием точного критерия Фишера (значимыми считали значения  $p < 0,05$ ).

Когда объемы опухолей у мышей достигали указанных выше пределов их подвергали эвтаназии. Одну мышь в группе лечения CAS-024 подвергли эвтаназии на сутки 45 вследствие потери массы  $>20\%$ . У этой мыши не было явной подкожной опухоли в этот момент времени, и ее обработали как цензурированные данные для анализа выживаемости (мышь не подвергнута эвтаназии на сутки 45 вследствие роста опухоли) и не включили в сравнение частот отсутствия опухолей в конце исследования. Ни одна другая мышь не была найдена мертвой и ни одну не подвергли эвтаназии вследствие потери массы, изъязвления опухоли или сниженной подвижности. Ни в одной группе 10 лечения не наблюдали явных признаков токсичности или потери массы (данные не приведены).

Мышь, которых лечили с использованием CAS-024 и ритуксана, демонстрировали быстрый ответ на лечение. Средние объемы опухоли в группах лечения CAS-024 и ритуксаном® были значительно ниже, чем средние объемы опухоли в группе лечения IgG человека, уже на сутки 4 (после одной инъекции лекарственного средства) и оставались более низкими до суток 11. Значимые различия по средним объемам опухоли или по средним относительным объемам опухолей между группами лечения CAS-024 20 и Ритуксаном® до суток 11 отсутствовали. Мышей, которых лечили с использованием huIgG, подвергали эвтаназии, начиная с суток 11; таким образом, для более поздних моментов времени сравнение объемов опухолей не проводили.

У мышей, которых лечили с использованием huIgG, опухоли росли быстро и все мыши в этой группе подвергнуты эвтаназии на сутки 15. В отличие от этого, 25 большинство опухолей в группах лечения CAS-024 и ритуксаном на сутки 15 регрессировало до состояния, в котором отсутствовали пальпируемые опухоли. Примечательно, что ответ на лечение был долговременным только в группе лечения CAS-024. К концу исследования все мыши, которых лечили ритуксаном, подвергнуты эвтаназии вследствие роста у них опухолей, тогда как 10/14 (71%) мышей в группе 30 лечения CAS-024 остались без опухолей. См. таблицу 9. Таким образом, в конце исследования кривые выживаемости и частота отсутствия опухолей у мышей в группе лечения CAS-024 значимо отличалась от контрольной группы huIgG и группы лечения ритуксаном®. На фиг. 6 показано, что CAS-024 статистически превосходил ритуксан в лечении этой модели фолликулярной лимфомы на животных *in vivo*.

35

Таблица 11 Среднее время выживаемости и частота отсутствия опухолей у мышей						
Группа лечения	Сутки лечения и суммарная доза	Среднее время выживаемости (сутки) <sup>a</sup>	Значение p в логарифмическом ранговом критерии <sup>b</sup>	Смерть (кроме эвтаназии в связи с размером опухоли)	Мышь без опухолей на сутки 81 <sup>c</sup>	Точный критерий Фишера (сравнение частоты отсутствия опухолей) <sup>b</sup>
40	huIgG	сутки 0, 4 и 8 день 600 мкг	13	-	0/15	0/15 (0%)
	CAS-024 POI	сутки 0, 4 и 8 600 мкг	Не определено <sup>d,e</sup>	<0,0001	1/15 <sup>f</sup>	10/14 (71%) <sup>f</sup>
	ритуксан® POI	сутки 0, 4 и 8 600 мкг	43	<0,0001	0/15	0/15 (0%)

<sup>a</sup> "Выживаемость" определяли теми сутками, когда мышь подвергли эвтаназии вследствие роста опухоли. За исключением одной мыши в группе дозирования CAS-024 (смотри f), ни одна мышь не была подвергнута эвтаназии по причинам, отличным от той, что объем опухоли достиг предварительно

заданного предела.

<sup>b</sup> Каждую группу сравнивали с контрольной группой, которую лечили с использованием huIgG.

<sup>c</sup> Мыши без опухолей не имели пальпируемых подкожных опухолей; отсутствие опухолевых клеток не подтверждало гистологическим исследованием.

<sup>d</sup> Среднее время выживаемости не определяли, когда >50% мышей оставались живы в конце периода наблюдения.

<sup>e</sup> Значения, выделенные полужирным шрифтом, значительно отличаются от значений для контроля huIgG.

<sup>f</sup> Одну мышь подвергли эвтаназии на сутки 45 вследствие потери массы >20%. У этой мыши не было явной подкожной опухоли в этот момент и ее исключили из группы для сравнения мышей без опухолей на сутки 81.

В заключение следует указать, что CAS-024 и ритуксан продемонстрировали эффективность в качестве отдельных средств в модели ксенотрансплантата опухоли человека (ДОНН2) на SCID-мышах. Несмотря на то, что оба средства вызывали регрессию опухоли у большинства мышей, длительная регрессия опухоли наблюдалась только в группе мышей, которых лечили с использованием CAS-024, поскольку опухоли рецидивировали после оптимального лечения против CD20. Таким образом, CAS-024, гуманизированное SMIP к CD37, демонстрирует значимую эффективность в доклинических моделях ксенотрансплантатов опухолей, включая модели, которые демонстрируют, что лечение ритуксаном® с течением времени оказывается неудачным. Таким образом, эти результаты указывают на то, что лечение пациентов с В-клеточной лимфомой и лейкозом с использованием CAS-024 является эффективным и представляет собой пригодную альтернативу лечения пациентов, у которых лечение ритуксаном® было неудачным.

#### ПРИМЕР 9

#### ОЦЕНКА CAS-024, КОМБИНИРОВАННОГО С ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ, *IN VITRO*

Ранее было показано, что CAS-006 в комбинации с химиотерапевтическим средством флударабин действует синергетически, уничтожая клетки хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) *in vitro* (см., например, публикацию патентной заявки США № 2007/0059306). Поскольку клетки ХЛЛ активно не делятся в клеточной культуре *in vitro*, эти данные указывают на то, что клеточная пролиферация не является необходимой для проапоптотического эффекта CAS-006 или CAS-024 для их синергетического взаимодействия с химиотерапевтическими средствами. Таким образом, целью данного исследования являлось определение эффективности CAS-024 и различных химиотерапевтических средства в отношении линии клеток лимфомы из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ), Rec-1, которые активно растут и делятся в клеточной культуре *in vitro*, и определение того, будет ли комбинация CAS-024 и химиотерапевтического средства (лекарственного средства) снижать чувствительность или усиливать ответ клеток лимфомы из клеток мантийной зоны на различные химиотерапевтические средства. Тестируали химиотерапевтические средства доксорубицин, винкристин и флударабин, которые используются для лечения неходжкинской лимфомы и других лимфоидных злокачественных опухолей.

Клетки Rec-1, CD37<sup>+</sup> В-клеточную линию человека, полученную у пациента с лимфомой из клеток мантийной зоны, тестировали на ингибирование роста в ответ на сшитый CAS-024 в присутствии или в отсутствии доксорубицина, винкристина или флударабина (см. фиг. 7). CAS-024 предварительно инкубировали с F(ab)'<sub>2</sub> к IgG человека для сшивания белков. Клетки культивировали только в среде или в среде, содержащей различные концентрации сшитого белка CAS-024, в присутствие или в отсутствие различных концентраций доксорубицина, винкристина или флударабина. Культуры инкубировали в течение 96 часов, а ингибирование роста оценивали с использованием системы детекции АТФ жизнеспособных клеток (т.е., количество жизнеспособных

клеток определяли по высвобождению АТФ).

Для анализа данных использовали способ среднего эффекта/комбинационного индекса (КИ) Chou и Talalay (Adv. Enzyme Regul. 22:27, 1984). Численное значение, присвоенное каждой комбинации лекарственных средств с предварительно заданными уровнями доз, позволяет проводить количественные сравнения взаимодействия лекарственных средств между различными комбинациями лекарственных средств. Результаты выражали в виде комбинационных индексов (КИ) в зависимости от уровня эффекта, где уровень эффекта представлял собой процент ингибирования клеточного роста. Средний КИ±стандартная ошибка среднего для каждого уровня эффекта, усредняли по трем экспериментам. КИ<1,0 рассматривали как синергизм, КИ=1,0 как аддитивное действие и КИ>1,0 как антагонизм. Приведенные значения представляют собой среднее значение±стандартная ошибка среднего для каждого уровня эффекта, усредненного по трем независимым тестам.

Комбинация CAS-024 с винクリстином или флуударабином была синергетической

(КИ<1,0), а комбинация CAS-024 и доксорубицина была аддитивной (КИ незначительно отличался от 1,0). Ни одна из комбинаций CAS-024 и химиотерапевтического средства не была антагонистической (КИ>1,0) при всех уровнях эффекта. Таким образом, протестированные комбинации CAS-024 с каждым из трех химиотерапевтических средств не снижали чувствительность клеток-мишеней к ингибированию роста, индуцированному лекарственным средством, но вместо этого обеспечивали в результате синергетическое или аддитивное ингибирующее действие на рост клеток-мишеней. Предпочтительным вариантом осуществления является комбинация CAS-024 (SEQ ID NO:253) с винкристином или флуударабином. Эти данные указывают на то, что эффективность установленных химиотерапевтических средств увеличивается при использовании в сочетании с CAS-024.

#### ПРИМЕР 10

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ФАЗЫ 1/2 КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Как указано в настоящем документе, доклинические исследования показали, что

молекулы SMIP к CD37 опосредуют значительно лучше прямое и опосредованное натуральными киллерами (NK) уничтожение клеток хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) по сравнению с другими терапевтическими антителами, используемыми при ХЛЛ. Вследствие этого у пациентов с рецидивом хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) приступили к фазе 1/2, открытому исследованию с повышением дозы.

Отбирали пациентов с рецидивирующими/резистентными ХЛЛ или мелкоклеточной лимфомой (SLL) с адекватной функцией органов, тромбоцитами >30000/мм<sup>3</sup>. Исследовали или исследуют шесть доз и две различных схемы (группы 1-10). Планируемые дозы находятся в диапазоне от 0,03 мг/кг до 10 мг/кг в/в раз в неделю 4 дозы (группы 1-6 и 9). По второй схеме (группы 7, 8 и 10) тестируют 3,0, 6,0 или 10,0 мг/кг на сутки 1, 3 и 5 первой недели, после чего следуют 3 недельных дозы. Повышение и снижение дозы основано на степенях токсичности по Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTC AE). Пациенты могут проходить 2 дополнительных цикла в случае положительного биологического эффекта после первого цикла.

**Результаты:** В настоящее время зарегистрированы и закончили лечение (все предварительно получали лечение флуударабином и ритуксимабом) 22 пациента (группы 1-7 и 9). Шесть пациентов начали второй цикл и два пациента начали третий цикл. Пациенты, проходившие лечение, прошли через ряд предыдущих режимов (например, пациенты из 4 группы прошли от 6 до 10 (медиана 6), а из группы 5 от 5 до 13 (медиана

9,5) предыдущих режимов). У восьми из десяти существовал риск геномных поражений [del(17p13.1), n=5 и del(11q22.3), n=3]. Токсические явления, ограничивающие дозу, или серьезные нежелательные последствия не развивались. У трех пациентов наблюдали среднюю инфузционную токсичность (1-2 степени). Начиная с дозы 0,3 мг/кг, все восемь пациентов продемонстрировали признаки биологической активности, включая пациентов с del(17p13.1). У двух пациентов наблюдалось частичное исчезновение гематодерматоза, и среднее снижение количества периферических лимфоцитов составило 64% (см. фиг. 5). Один пациент продемонстрировал снижение количества периферических лимфоцитов на 99% без серьезных нежелательных явлений и продолжал отвечать после 3 месяцев 10 лечения (см. фиг. 6). У одного пациента произошло увеличение гемоглобина на 40% и уменьшение размеров лимфатических узлов на 36%, которое определили с помощью КТ-сканирования, и он продолжает отвечать после 3 месяцев лечения (см. фиг. 7). У двух пациентов произошло значительное увеличение количества тромбоцитов.

**Заключение:** На настоящий момент эта молекула SMIP к CD37 представляет собой

15 хорошо переносимое лекарственное средство с минимальной инфузционной токсичностью и без выявленной токсичности, ограничивающей дозу. Также, по-видимому, в определенной степени вовлечен комплемент, так как пациенты с сильным уменьшением количества лимфоцитов не демонстрируют признаков синдрома лизиса опухоли. Обнадеживающее снижение количества лимфоцитов опухоли в крови, уменьшение 20 размеров лимфатических узлов/селезенки, исчезновение гематодерматоза и/или частичное исчезновение заболевания костного мозга и/или улучшение нормальной гемопоэтической функции у пациентов с высоким риском геномного ХЛЛ наблюдали уже при низких ненасыщающих дозах молекулы SMIP к CD37.

#### ПРИМЕР 11

#### 25 ЭФФЕКТИВНОСТЬ CAS-024 В КОМБИНАЦИИ С БЕНДАМУСТИНОМ *IN VITRO*

30 Данное исследование проводили для определения действия CAS-024, бендамустина и комбинации CAS-024 и бендамустина на клетки Rec-1 (клеточная линия лимфомы из клеток мантийной зоны) и SU-DHL-6 (клеточная линия диффузной крупноклеточной лимфомы).

Использовали следующие клеточные линии человека, экспрессирующие CD37: Rec-1 и SU-DHL-6 (обе из DSMZ, Braunschweig, Germany). Бендамустин (ТРЕАНДА®) приобретали в University of Washington Pharmacy (Seattle, WA), растворяли в PBS и хранили при -20°C до использования.

35 Клетки Rec-1 и SU-DHL-6 высевали в концентрации  $1 \times 10^4$  клеток/лунку в 100 мкл среды в 96-луночные планшеты с черными стенками и дном. Клетки обрабатывали различными концентрациями CAS-024, которые предварительно инкубировали с F(ab)'2 к IgG человека, и планшеты инкубировали в течение 96 часов при 37°C, в 5% CO<sub>2</sub> в присутствие серийных разведений бендамустина. Конечный объем в каждой лунке 40 составлял 150 мкл. После инкубирования планшеты охлаждали до комнатной температуры и метили с использованием детектирующего реагента ATPlite в концентрации 100 мкл/лунку (Perkin Elmer, Boston, MA). В данном тесте изменяли клеточную АТФ в качестве маркера жизнеспособных клеток. Образцы анализировали посредством детекции люминесценции с использованием сканера планшетов Topcount 45 NXT (Perkin Elmer, Waltham, MA). Данные преобразовывали, используя интерполяцию 4-параметрической кривой в Prism (версия 4.0, Graphpad Software, San Diego, CA) и определяли IC<sub>50</sub> как концентрацию, приводящую к 50% ингибиции по сравнению

с необработанными культурами.

Для определения синергизма, для анализа данных использовали способ среднего эффекта/комбинационного индекса (КИ) (Chou and Talalay). Численное значение, присвоенное каждой комбинации лекарственных средств с предварительно заданными уровнями дозы, делает возможным количественное сравнение взаимодействия лекарственных средств для различных комбинаций лекарственных средств. По значениям КИ взаимодействиям присваивали одну из трех категорий: синергизм, аддитивность и антагонизм (КИ $<1,0$ , =1 или  $>1,0$ , соответственно). После мечения и преобразования данных, определяли значения комбинационного индекса (КИ) с использованием пакета программного обеспечения Calcusyn (Biosoft, Cambridge, UK). Результаты двух отдельных экспериментов показывают, что комбинация CAS-024 с бендамустином оказывала синергетическое ингибирующее действие на рост клеток-мишеней (см. фиг. 11). Были получены подобные результаты, которые показывают, что комбинация CAS-024 с бендамустином также синергетически ингибировала рост клеток SU-DHL-6.

Также с использованием описанного выше способа определяли действие комбинации CAS-024 с другим алкилирующим средством, хлорамбуцилом, а концентрации приведены на фиг. 12. В отличие от бендамустина, хлорамбуцил в сочетании с CAS-024 не оказывал синергетического ингибирующего действия на рост клеток SU-DHL-6 (см. фиг. 13)

#### ПРИМЕР 12

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ CAS-024 В КОМБИНАЦИИ С БЕНДАМУСТИНОМ НА МОДЕЛИ КСЕНОТРАНСПЛАНТАТА ОПУХОЛИ ЧЕЛОВЕКА

Данное исследование проводили для сравнения эффективности комбинации CAS-024 и бендамустина с каждым средством, вводимым отдельно, против подкожных ксенотрансплантов опухоли человека DOHH2 у SCID-мышей.

#### *Введение опухолевых ксенотрансплантов и сортировка на группы лечения*

Как описано выше, DOHH2 представляет собой CD20 $^{+}$ CD37 $^{+}$  В-лимфобластоидную клеточную линию человека, полученную у пациента с фолликулярной лимфомой. Пять миллионов клеток DOHH2 подкожно инъецировали в бок самкам мышей CB-17SCID. На 8 сутки после инокулирования опухоли, пальпируемые опухоли были различимы у большинства мышей. Несущих опухоль мышей рассортировали на пять групп с равными средними объемами опухоли ( $n=15$  в группе; 3 клетки по 5 мышей для каждой группы). Сутки сортировки определили как сутки 0. Диаметры опухолей определяли с помощью пары циркулей, а объемы опухолей вычисляли с помощью формулы:  $V=1/2[\text{длина} \times (\text{ширина})^2]$ . Исходный средний объем опухоли составлял 231  $\text{мм}^3$ , средний исходный размер опухоли составлял 229  $\text{мм}^3$ , а диапазон составил от 201 до 261  $\text{мм}^3$ .

#### *Лечение *in vivo**

Группы мышей лечили инъекциями по 0,2 мл PBS, содержащими 10 мкг huIgG (сутки 0, 4, 8 внутривенно), 10 мкг CAS-024 (сутки 0, 4, 8 внутривенно), 10 мг/кг бендамустина (0, 2, 4, 7, 9 интраперitoneально) или 10 мкг CAS-024 (сутки 0, 4, 8 внутривенно) и 10 мг/кг бендамустина (0, 2, 4, 7, 9 интраперitoneально).

#### *Наблюдение и конечные точки*

Мышей подвергали ежедневному мониторингу посредством визуального осмотра. Массу определяли еженедельно, а диаметр опухоли по меньшей мере 3 раза в неделю (пн, ср, пт) определял наблюдатель, не владеющий сведениями о группах лечения (см. выше). Объем опухоли вычисляли, как описано выше.

Мышей подвергали эвтаназии, если объем опухоли у них достигал более 1500  $\text{мм}^3$  (или 1200  $\text{мм}^3$  в пятницу). Смерть не являлась конечной точкой в протоколах течения

опухоли и, если не указано иначе, "выживаемость" мыши определяли по моменту времени, когда ее подвергали эвтаназии вследствие превышения у нее опухолью объема предварительно определенных пределов. Мышей подвергали эвтаназии, если объемы опухолей у них превышали указанные выше величины, происходило изъязвление 5 опухоли, опухоль препятствовала подвижности мыши или потеря массы превышала 20%.

#### *Статистический анализ*

Все статистические исследования осуществляли с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Значимые различия по средним объемам опухолей и средним 10 относительным объемам опухолей определяли с использованием однофакторного дисперсионного анализа для непараметрических данных (критерий Крускала-Уоллиса) с апостериорным критерием множественного сравнения Данна. Значимые различия по выживаемости мышей с течением времени определяли с использованием анализа 15 выживаемости Каплана-Майера с логарифмическим ранговым критерием для сравнения кривых выживаемости. Значимые различия по частоте отсутствия опухолей у мышей определяли с использованием точного критерия Фишера, значимыми считали значения  $p<0,05$ .

В группах лечения бендамустином неухоженную шерсть и диарею наблюдали, начиная приблизительно с 6 суток. На 10 сутки одну мышь в группе лечения 20 бендамустином+CAS-024 подвергли эвтаназии вследствие потери более  $\geq 20\%$  массы. Эту мышь обрабатывали как цензурированные данные для анализа кривых выживаемости. В группе лечения одним CAS-024 клинических признаков токсичности не наблюдали.

Все лекарственные средства продемонстрировали ингибирующее действие на рост 25 ДОНН2 по сравнению с huIgG. На 13 сутки (которые являлись последними сутками, когда все мыши были живы) средний объем опухоли и средний относительный объем опухоли во всех группах лечения статистически значимо отличались от контрольной группы мышей, получавших huIgG (фиг. 14А и 14В). Также между группами лечения бендамустином и комбинацией бендамустина+CAS-024 наблюдали значимые различия 30 по средним объемам опухолей и средним относительным объемам опухолей. Между любыми другими двумя группами лечения значимые различия по средним объемам опухолей и средним относительным объемам опухолей отсутствовали. Динамика средних объемов опухолей для четырех групп приведена на фиг. 15.

У мышей, которых лечили с использованием huIgG, опухоли росли быстро, и все 35 мыши в этой группе подвергнуты эвтаназии на сутки 17. Как показано на фиг. 16 и подытожено в таблицах 12 и 13, выживаемость мышей в любой группе лечения по сравнению с группой лечения huIgG увеличена ( $p\leq 0,0001$  для всех групп). Также существовало значимое различие между кривыми выживаемости всех трех групп лечения и любой другой, причем комбинация CAS-024/бендамустин превосходила любое 40 отдельное средство.

Ни одна из мышей, обрабатываемых с использованием huIgG, не выжила (таким образом, ни у одной не отсутствовала опухоль) до конца исследования (34 день) (фиг. 17 и таблица 12). Частота отсутствия опухолей у мышей в других группах составляла 0/15 (0%) в группах лечения CAS-024 и бендамустином и 2/14 (14%) в группе лечения 45 комбинацией CAS-024+бендамустин. Между любыми другими группами лечения значимые различия по частоте отсутствия опухолей у мышей отсутствовали.

Таблица 12 Среднее время выживаемости и частота отсутствия опухолей у мышей в конце периода наблюдения
---

Группа лечения <sup>a</sup>	Сутки лечения	Среднее время выживаемости (дни) <sup>a</sup>	Частота отсутствия опухолей в конце исследования
huIgG	сутки 0, 4, 8	15	0/15 (0%)
CAS-024 10 мкг	сутки 0, 4, 8	17 <sup>b</sup>	0/15 (0%)

Бендамустин 10 мг/кг	сутки 0, 2, 4, 7, 9	17	0/15 (0%)
CAS-024 + бендамустин	сутки 0, 4, 8 0, 2, 4, 7, 9	24	2/14 (14%) <sup>d</sup>

<sup>a</sup> "Выживаемость" мыши определялась теми сутками, когда ее подвергли эвтаназии вследствие роста опухоли. Одну мышь в группе лечения комбинацией CAS-024+бендамустин подвергли эвтаназии на сутки 10 вследствие потери ≥20% массы. Этую мышь обрабатывали как цензурированные данные при вычислении кривых выживаемости. Ни одну другую мышь не подвергли эвтаназии по причине, отличной от достижения предварительно заданного предела объема опухоли.

<sup>b</sup> Значения, выделенные полужирным шрифтом, указывают на то, что кривые выживаемости указанной группы значимо отличаются от кривых выживаемости для контроля huIgG ( $p<0,0001$  для всех групп лечения; логарифмический ранговый критерий).

<sup>c</sup> Мыши, у которых отсутствовали опухоли, не имели пальпируемых подкожных опухолей. Отсутствие опухолевых клеток не подтверждалось гистологическим исследованием. Исследование заканчивали на сутки 34.

<sup>d</sup> В группе лечения комбинацией CAS-024+бендамустин одну мышь подвергли эвтаназии на сутки 10 вследствие потери ≥20% массы. Ни одну другую мышь не подвергли эвтаназии в связи с токсичностью.

Таблица 13 Значения p при сравнении кривых выживаемости между группами лечения				
Значения p для сравнения кривых выживаемости (логарифмический ранговый критерий)				
	huIgG	TRU-016	Бендамустин	TRU-016 + бендамустин
huIgG	н.п.	<0,0001	<0,0001	<0,0001
TRU-016	<0,0001 <sup>a</sup>	н.п.	0,0050	0,01
Бендамустин	<0,0001	0,0050	н.п.	<0,0001
TRU-016+ бендамустин	<0,0001	0,01	<0,0001	н.п.

Данное исследование показывает, что CAS-024 в комбинации с бендамустином оказывал ингибирующее действие на рост опухолей DOHH2 у SCID-мышей в большей степени по сравнению с тем, что наблюдали для каждого средства в отдельности.

Различные описанные выше варианты осуществления можно объединять для предоставления дополнительных вариантов осуществления. Все патенты США, публикации патентных заявлок США, патентные заявки США, иностранные патенты, иностранные патентные заявки и непатентные публикации, указанные в настоящем описании и/или перечисленные в Application Data Sheet, включены в настоящий документ в качестве ссылки в полном объеме. Аспекты вариантов осуществления, при необходимости, можно модифицировать для использования концепций различных патентов, заявок и публикаций, чтобы предоставить другие дополнительные варианты осуществления.

Эти и другие изменения можно осуществлять в вариантах осуществления в свете приведенного выше подробного описания. В основном, термины, использованные в следующих пунктах формулы изобретения, не следует рассматривать, как ограничивающие формулу изобретения конкретными вариантами осуществления, описанными в настоящем описании и формуле изобретения, но следует рассматривать как включающие все возможные варианты осуществления вместе с полным объемом эквивалентов, к которым такие пункты формулы изобретения относятся. Таким образом, формула изобретения не ограничена настоящим описанием.

#### Формула изобретения

1. Молекула, специфически связывающаяся с CD37, содержащая от N-конца до C-конца:

(а) CD37-специфическую одноцепочечную Fv (scFV), содержащую от N-конца до C-конца: (i) гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1

тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO:63, CDR2 тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO:65 и CDR3 тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO:68,

(ii) линкер, имеющий от 5 до 30 аминокислот, включительно, и

<sup>5</sup> (iii) гуманизированную вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO:61, CDR2 легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO:64 и CDR3 легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO:66;

(b) шарнирную область; и

<sup>10</sup> (c) иммуноглобулиновые области CH2 и CH3.

2. Молекула, специфически связывающаяся с CD37, по п.1, где линкер содержит последовательность SEQ ID NO:229.

3. Молекула, специфически связывающаяся с CD37, по п.1, где иммуноглобулиновые области CH2 и CH3 представляют собой области CH2 и CH3 IgG1 человека.

<sup>15</sup> 4. Молекула, специфически связывающаяся с CD37, по п.1, содержащая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:253.

5. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая молекулу, специфически связывающуюся с CD37, по п.1.

6. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п.5, где вектор способен экспрессировать молекулу, специфически связывающуюся с CD37, по п.1.

7. Выделенная клетка-хозяин, содержащая вектор по п.6, где клетка-хозяин способна продуцировать молекулу, специфически связывающуюся с CD37, по п.1.

<sup>25</sup> 8. Композиция для лечения заболевания или расстройства, связанного с аномальной активностью В-клеток, содержащая эффективное количество молекулы, специфически связывающейся с CD37, по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель, для лечения заболевания или расстройства, связанного с аномальной активностью В-клеток.

9. Композиция, содержащая эффективное количество молекулы, специфически связывающейся с CD37, по п.1, для снижения количества В-клеток или лечения заболевания или расстройства, связанного с аномальной активностью В-клеток.

<sup>30</sup> 10. Композиция по п.9, где В-клеточное заболевание или расстройство представляет собой идиопатическую воспалительную миопатию, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, миастению гравис, болезнь Грейва, сахарный диабет I типа, антигломеруллярное заболевание базальной мембранны, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, болезнь Бергера (IgA нефропатию), системную красную волчанку (СКВ), болезнь Крона, язвенный колит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпурну (ИТП), синдром антифосфолипидных антител, нейромиелит зрительного нерва, рассеянный склероз, аутоиммунное заболевание, дерматомиозит, полимиозит, макроглобулинемию Вальденстрема, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), неходжкинскую лимфому (НХЛ), волосатоклеточный лейкоз, мелкоклеточную лимфому,

<sup>35</sup> 40 лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, экстрандальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), нодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, фолликулярную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому, медиастинальную (тимическую) В-клеточную крупноклеточную лимфому, интраваскулярную В-клеточную крупноклеточную лимфому, первичную экссудативную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта.

45 11. Применение молекулы, специфически связывающейся с CD37, по п.1 для получения лекарственного средства для снижения количества В-клеток или лечения заболевания

или расстройства, связанного с аномальной активностью В-клеток.

12. Применение по п.11, где В-клеточное заболевание или расстройство представляет собой идиопатическую воспалительную миопатию, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, миастению гравис, болезнь Грейва, сахарный диабет I типа,

<sup>5</sup> антигломерулярное заболевание базальной мембранны, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, болезнь Бергера (IgA нефропатию), системную красную волчанку (СКВ), болезнь Крона, язвенный колит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпур (ИТП), синдром антифосфолипидных антител, нейромиелит зрительного нерва, рассеянный склероз, аутоиммунное заболевание, дерматомиозит, полимиозит,

<sup>10</sup> макроглобулинемию Вальденстрема, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), неходжкинскую лимфому (НХЛ), волосатоклеточный лейкоз, мелкоклеточную лимфому, лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), нодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны,

<sup>15</sup> фолликулярную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому, медиастинальную (тимическую) В-клеточную крупноклеточную лимфому, интраваскулярную В-клеточную крупноклеточную лимфому, первичную экссудативную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта.

13. Лекарственное средство, содержащее эффективное количество молекулы,

<sup>20</sup> специфически связывающейся с CD37, по п.1, для снижения количества В-клеток или лечения заболевания или расстройства, связанного с аномальной активностью В-клеток.

14. Лекарственное средство по п.13, где В-клеточное заболевание или расстройство представляет собой идиопатическую воспалительную миопатию, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, миастению гравис, болезнь Грейва, сахарный диабет

<sup>25</sup> I типа, антигломерулярное заболевание базальной мембранны, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, болезнь Бергера (IgA нефропатию), системную красную волчанку (СКВ), болезнь Крона, язвенный колит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпур (ИТП), синдром антифосфолипидных антител, нейромиелит зрительного нерва, рассеянный склероз, аутоиммунное заболевание, дерматомиозит, полимиозит,

<sup>30</sup> макроглобулинемию Вальденстрема, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), неходжкинскую лимфому (НХЛ), волосатоклеточный лейкоз, мелкоклеточную лимфому, лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), нодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны,

<sup>35</sup> фолликулярную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому, медиастинальную (тимическую) В-клеточную крупноклеточную лимфому, интраваскулярную В-клеточную крупноклеточную лимфому, первичную экссудативную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта.

15. Композиция, содержащая эффективное количество молекулы, специфически

<sup>40</sup> связывающейся с CD37, по п.1 и бендамустин, для лечения заболевания или расстройства, связанного с аномальной активностью В-клеток.

16. Композиция по п.15, где молекула, специфически связывающаяся с CD37, конкурирует с моноклональным антителом G28-1 при специфичном связывании с CD37.

17. Композиция по п.15, где молекула, специфически связывающаяся с CD37, является

<sup>45</sup> гуманизированной.

18. Композиция по п.15, где молекула, специфически связывающаяся с CD37, содержит от N-конца до C-конца:

(а) CD37-специфическую одноцепочечную Fv (scFV), содержащую от N-конца до C-

конца: (i) гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR3 тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO:68, (ii) линкер, и (iii) гуманизированную вариабельную область легкой цепи;

(b) шарнирную область; и

5 (c) иммуноглобулиновые области CH2 и CH3.

19. Композиция по п.15, где молекула, специфически связывающаяся с CD37, содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:253.

20. Лекарственное средство, содержащее эффективное количество молекулы, специфически связывающейся с CD37, по п.1, для снижения количества В-клеток или 10 лечения заболевания или расстройства, связанного с аномальной активностью В-клеток, отличающееся тем, что лекарственное средство получено для введения до, одновременно или после бендамустина.

21. Лекарственное средство, содержащее эффективное количество молекулы, специфически связывающейся с CD37, по п.1, для снижения количества В-клеток или 15 лечения заболевания или расстройства, связанного с аномальной активностью В-клеток, отличающееся тем, что лекарственное средство получено для введения до, одновременно или после второго средства, выбранного из группы, состоящей из флударарабина и винкристина.

22. Лекарственное средство по п.20, дополнительно отличающееся тем, что

20 лекарственное средство получено для введения до, одновременно или после второго средства, выбранного из группы, состоящей из флударарабина и винкристина.

23. Лекарственное средство по п.20 или 21, где молекула, специфически связывающаяся с CD37, содержит от N-конца до C- конца:

(a) CD37-специфическую одноцепочечную Fv (scFV), содержащую от N-конца до C-

25 конца: (i) гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR3 тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO:68, (ii) линкер, и (iii) гуманизированную вариабельную область легкой цепи;

(b) шарнирную область; и

(c) иммуноглобулиновые области CH2 и CH3.

30 24. Лекарственное средство по п.20 или 21, где молекула, специфически связывающаяся с CD37, содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 253.

25 25. Лекарственное средство по п.20 или 21, где В-клеточное заболевание или расстройство представляет собой идиопатическую воспалительную миопатию, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, миастению гравис, болезнь Грейва, сахарный диабет I типа, антигломеруллярное заболевание базальной мембранны, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, болезнь Бергера (IgA нефропатию), системную красную волчанку (СКВ), болезнь Крона, язвенный колит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпурну (ИТП), синдром антифосфолипидных антител,

35 40 нейромиелит зрительного нерва, рассеянный склероз, аутоиммунное заболевание, дерматомиозит, полимиозит, макроглобулинемию Вальденстрема, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), неходжкинскую лимфому (НХЛ), волосатоклеточный лейкоз, мелкоклеточную лимфому, лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны

45 45 лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), нодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, фолликулярную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому, медиастинальную (тимическую) В-клеточную крупноклеточную лимфому, интраваскулярную В-клеточную

крупноклеточную лимфому, первичную экссудативную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта.

26. Применение молекулы, специфически связывающейся с CD37, по п.1 для получения лекарственного средства для снижения количества В-клеток или лечения заболевания или расстройства, связанного с аномальной активностью В-клеток,

где лекарственное средство состоит из эффективного количества молекулы, специфически связывающейся с CD37, и отличается тем, что лекарственное средство получено для введения до, одновременно или после введения эффективного количества бендамустина.

10 27. Применение молекулы, специфически связывающейся с CD37, по п.1 для получения лекарственного средства для снижения количества В-клеток или лечения заболевания или расстройства, связанного с аномальной активностью В-клеток,

где лекарственное средство состоит из эффективного количества молекулы, специфически связывающейся с CD37, и отличается тем, что лекарственное средство 15 получено для введения до, одновременно или после средства, выбранного из группы, состоящей из флударарабина и винクリстина.

28. Применение по п.26, дополнительно отличающееся тем, что лекарственное средство получено для введения до, одновременно или после второго средства, выбранного из группы, состоящей из флударарабина и винкристина.

20 29. Применение по п.26 или 27, где молекула, специфически связывающаяся с CD37, содержит от N-конца до С-конца:

(а) CD37-специфическую одноцепочечную Fv (scFV), содержащую от N-конца до С-конца: (i) гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR3 тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO:68, (ii) линкер, и (iii) гуманизированную 25 вариабельную область легкой цепи;

(б) шарнирную область; и

(с) иммуноглобулиновые области CH2 и CH3.

30 30. Применение по п.26 или 27, где молекула, специфически связывающаяся с CD37, содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:253.

31. Применение по п.26 или 27, где В-клеточное заболевание или расстройство представляет собой идиопатическую воспалительную миопатию, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, миастению гравис, болезнь Грейва, сахарный диабет I типа, антигломеруллярное заболевание базальной мембранны, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, болезнь Бергера (IgA нефропатию), системную красную волчанку (СКВ), болезнь Крона, язвенный колит, идиопатическую тромбоцитопеническую

35 пурпуру (ИТП), синдром антифосфолипидных антител, нейромиелит зрительного нерва, рассеянный склероз, аутоиммунное заболевание, дерматомиозит, полимиозит, макроглобулинемию Вальденстрема, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), неходжкинскую лимфому (НХЛ), волосатоклеточный лейкоз, мелкоклеточную лимфому,

40 лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), нодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, фолликулярную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому, медиастинальную (тимическую) В-клеточную

45 крупноклеточную лимфому, интраваскулярную В-клеточную крупноклеточную лимфому, первичную экссудативную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта.

## ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> АН, Филип  
 САЙМОН, Санди, Александр  
 КЕРВЕНИ, Чарльз, Г.  
 НИЛССОН, Кристи, Энн  
 БРЭДИ, Уилльям  
 ЛЕДБЭТТЭР, Джейфри, А.  
 ХАЙДЭН-ЛЕДБЭТТЭР, Марта, Сьюзан  
 ТОМПСОН, Питер, Армстронг  
 МОРАЛЕС, Сесиль  
<120> СВЯЗЫВАЮЩЕЕСЯ С CD37 ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО И ЕГО  
 КОМБИНАЦИЯ С БИФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ СРЕДСТВОМ  
<130> EMER-017/01RU 309814-2368  
<140> Российская патентная заявка №. 2010145917  
<141> 2010-11-10  
<150> PCT/US2009/040288  
<151> 2009-04-11  
<150> US 61/190,067  
<151> 2008-04-11  
<160> 293  
<170> PatentIn version 3.3  
<210> 1  
<211> 1510  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37  
<400> 1  
aagcttgccg ccatggattt tcaagtgcag atttcagct tcctgcta at cagtgc ttca 60  
gtcataattt ccagaggagt cgacatccag atgactcagt ctccagc ctc cctatctgca 120  
tctgtggag agactgtcac catcacatgt cgaacaagtg aaaatgttta cagttattt 180  
gcttggt atc agcagaaaaca gggaaaatct cctcagctcc tgg tctttt tgcaaaaacc 240  
ttagcagaag gtgtgccatc aagg ttcagt ggcagtggat caggcacaca gttttctctg 300  
aagatcagca gcctgcagcc tgaagattct ggaagttatt tctgtcaaca tcattccgat 360  
aatccgtgga cgttccgtgg aggccaccgaa ctggagatca aaggtggcgg tggctcgggc 420  
ggtgtgggt cgggtggcgg cggatcgtca gcggtccagc tgcagcagtc tggacctgag 480  
tcggaaaagc ctggcgcttc agtgaagatt tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact 540  
ggctacaata tgaactgggt gaagcagaat aatggaaaga gccttgagtg gattggaaat 600  
attgatcctt attatggtgg tactacctac aaccggaagt tcaaggc aa ggccacattg 660  
actgttagaca aatcctccag cacagcctac atgcagctca agagtctgac atctgaggac 720

## RU 2531754 C2

tctgcagtct	attactgtgc	aagatcggtc	ggccctatgg	actactgggg	tcaaggaacc	780
tcagtcaccc	tctttcaga	tctggagccc	aaatcttctg	acaaaactca	cacatctcca	840
ccgtgcccag	cacctgaact	cttgggtgga	ccgtcagtct	tcctcttccc	cccaaaaaccc	900
aaggacaccc	tcatgatctc	ccggaccctt	gaggtcacat	gcgtggtggt	ggacgtgagc	960
cacgaagacc	ctgaggtcaa	gttcaactgg	tacgtggacg	gcgtggaggt	gcataatgcc	1020
aagacaaagc	cgcgggagga	gcagtacaac	agcacgtacc	gtgtggtcag	cgtcctcacc	1080
gtcctgcacc	aggactggct	aatggcaag	gagtacaagt	gcaaggtctc	caacaaagcc	1140
ctccccagccc	ccatcgagaa	aaccatctcc	aaagccaaag	ggcagccccg	agaaccacag	1200
gtgtacaccc	tgccccatc	ccgggatgag	ctgaccaaga	accaggtcag	cctgacctgc	1260
ctggtaaaag	gcttcttatcc	aagcgacatc	gccgtggagt	gggagagcaa	tgggcaaccg	1320
gagaacaact	acaagaccac	gcctcccg	ctggactccg	acggctcctt	cttcctctac	1380
agcaagctca	ccgtggacaa	gagcaggtgg	cagcagggga	acgtcttctc	atgctccgtg	1440
atgcatgagg	ctctgcacaa	ccactacacg	cagaagagcc	tctccctgtc	tccgggtaaa	1500
	tgagtctaga					1510

<210> 2  
<211> 496  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 2

Met	Asp	Phe	Gln	Val	Gln	Ile	Phe	Ser	Phe	Leu	Leu	Ile	Ser	Ala	Ser
1				5					10				15		

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

Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Glu	Thr	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Thr
							35		40			45			

Ser	Glu	Asn	Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Gln	Gly
							50		55		60				

Lys	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Val	Ser	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly
						65		70		75			80		

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu

85

90

95

Lys Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Gln  
 100 105 110

His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Glu  
 115 120 125

Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
 130 135 140

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

Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr  
 165 170 175

Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu  
 180 185 190

Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg  
 195 200 205

Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr  
 210 215 220

Ala Tyr Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr  
 225 230 235 240

Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 245 250 255

Ser Val Thr Val Ser Ser Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr  
 260 265 270

His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser  
 275 280 285

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
 290 295 300

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
 305 310 315 320

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
 325 330 335

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
 340 345 350

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
 355 360 365

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
 370 375 380

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 385 390 395 400

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 405 410 415

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 420 425 430

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 435 440 445

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 450 455 460

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 465 470 475 480

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490 495

<210> 3  
<400> 3  
000

<210> 4  
<400> 4  
000

<210> 5  
<211> 1482  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 5

atggaagccc cagctcagct tctttccctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga	60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtagcca acagaaacct	180
ggccaggctc ctaggctcct catctatTTT gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcaCTCTCA ccatcagcag cctagagcct	300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcgccaa	360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgcccg gtggtagatc tggaggaggt	420
gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct	480
ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg	540
cggcagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atggcaata ttgatccta ttatgggtg	600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccggccacaa gtccatcagc	660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcgacca ccgcctatgtt ttactgtgca	720
cgtcagtcg gccctatggg ctactggggc cgccgcaccc tggtaactgt ctcctctgat	780
caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc	840
ctgggtggac cgtcagtctt cctttcccc ccaaaaacccaggacaccct catgatctcc	900
cggacccctg aggtcacatg cgtgggtggatc gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag	960
ttcaactgggtt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgaggag	1020
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg	1080
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa	1140
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc	1200
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgccc tggtaaaagg cttctatcca	1260
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg	1320
cctccctgc tggactccga cggctccttc ttccctctaca gcaagctcac cgtggacaag	1380
agcaggtggc agcaggggaa cgttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac	1440
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga	1482

<210> 6  
<211> 493  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37  
<400> 6

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
 20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn  
 35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
 50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala  
 65 70 75 80

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser  
 100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly  
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly Glu  
 130 135 140

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

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn  
 165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly  
 180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys  
 195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
 210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
 225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr			
245	250	255	
Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser			
260	265	270	
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu			
275	280	285	
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
290	295	300	
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys			
305	310	315	320
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys			
325	330	335	
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			
340	345	350	
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
355	360	365	
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
370	375	380	
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
385	390	395	400
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys			
405	410	415	
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln			
420	425	430	
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly			
435	440	445	
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln			
450	455	460	
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn			
465	470	475	480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
485 490

```

<210> 7
<211> 1482
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 7
atggaagccc cagctcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccacccgga 60
gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcgta aagagccacc
ctctccgtcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtagcca acagaaaacct 120
ggccaggctc ctaggctcct catctatTTT gcaaaaaaccc tagcagaagg aattccagcc 180
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagatTTTc cagtttattt ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcggcg gtggtagatc tggaggaggt 360
gggagctctg aggtgcagct ggtgcagtc ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct 420
ctgaagattt cctgttaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 480
cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atggcaata ttgatcctta ttatgggtg 540
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccggccacaa gtccatcagc 600
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcgacca ccggccatgtt ttactgtca 660
cgctcagtcg gccctatggc ctactggggc cgccggaccc tggtaactgt ctccctctgtat 720
caggagcccc aatcttctga caaaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc 780
ctgggtggac cgtcagtcctt cctttcccc ccaaaaacccca aggacaccct catgatctcc 840
cggaccctcg aggtcacatg cgtggtagtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 900
ttcaactggg acgtggacgg cgtggaggtg cataatgccca agacaaaagcc gcgggaggag 960
cagtacaaca gcacgtaccc tgggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 1020
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1080
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1140
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatcca 1200
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1260
cctccctgtgc tggactccga cggctccttc ttcccttaca gcaagctcac cgtggacaag 1320
aqcaqqttqqc aqcaqqqqaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggg tctgcacaac 1380
1440

```

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga

1482

<210> 8  
<211> 493  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 8

Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10					15	

Asp	Thr	Thr	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser
					20			25					30		

Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Glu	Asn
					35		40				45				

Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro
					50		55			60					

Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala
65					70			75					80		

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

Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser
					100			105				110			

Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly
						115		120			125				

Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ser	Glu
						130		135			140			

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

Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr	Asn
						165		170				175			

Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly
						180		185			190				

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys  
 195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
 210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
 225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr  
 245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser  
 260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490

<210> 9  
 <211> 1482  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 9		
atggaagccc cagctcagct tcttttcctc ctgctactct ggctcccaaga taccaccgga		60
gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc		120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtagcca acagaaacct		180
ggccaggctc ctaggctcct catctatttt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc		240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct		300
gaagattttgcagtttata ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa		360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgcccg gtggtagatc tggaggaggt		420
gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagtc ggagcagagt cgaaaaagcc cggagagtct		480
ctgaagattt cctgttaaggat atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg		540
cggccagatgc ccggaaagg cctcgagtgg atggcaata ttgatccta ttatgggtg		600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccggccacaa gtccatcagc		660
accggcttacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcgacca ccggccatgta ttactgtgca		720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgccggcaccc tggtcactgt ctccctctgtat		780
caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc		840
ctgggtggac cgtcagtcctt cctttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc		900
cggacccctg aggtcacatg cgtgggtgt gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag		960
ttcaactgggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcggggaggag		1020
cagtacaaca gcacgttaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg		1080

## RU 2531754 C2

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa	1140
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc	1200
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatcca	1260
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg	1320
cctcccggtgc tggactccga cggctccttc ttccctctaca gcaagctcac cgtggacaag	1380
agcaggtggc agcaggggaa cgtttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac	1440
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga	1482

<210> 10  
<211> 493  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 10

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro			
1	5	10	15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser		
20	25	30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn		
35	40	45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro		
50	55	60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala			
65	70	75	80

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser		
100	105	110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly		
115	120	125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu		
130	135	140

## RU 2531754 C2

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

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn  
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly  
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys  
195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr  
245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser  
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
370 375 380

RU 2531754 C2

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
           420                        425                        430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
485 490

```
<210> 11
<211> 1482
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
```

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 11  
atggaagccc cagctcagct tctttccctc ctgctactct ggctcccaga taccacccgga 60  
gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcgta aagagccacc 120  
ctctcctgcc gaacaagtca aaatgtttac agctacttag cctggtagcca acagaaaacct 180  
ggccagggtc ctaggctcct catctatTTT gcaaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240  
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct 300  
gaagatTTT cagTTTatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360  
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctggggcg gtgggtggatc tggaggaggt 420  
gggaccgggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct 480  
ctgaagattt cctgttaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540  
cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatgggtgt 600  
actacacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccggccgacaa gtcccatcagc 660  
accqccctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcgacca ccggccatgta ttactgtgca 720

## RU 2531754 C2

cgctcagtcg	gccctatgga	ctactgggc	cgcggcaccc	tggtaactgt	ctcctctgat	780
caggagccca	aatttctga	caaaaactcac	acatctccac	cgtccccagc	acctgaactc	840
ctgggtggac	cgtcagtctt	cctttcccc	ccaaaaccca	aggacaccct	catgatctcc	900
cggacccctg	aggtcacatg	cgtgggttg	gacgtgagcc	acgaagaccc	tgaggtcaag	960
ttcaactgg	acgtggacgg	cgtggaggtg	cataatgcc	agacaaagcc	gcgggaggag	1020
cagtacaaca	gcacgttaccg	tgtggtcagc	gtcctcaccg	tcctgcacca	ggactggctg	1080
aatggcaagg	agtacaagtg	caaggtctcc	aacaaagccc	tcccagcccc	catcgagaaa	1140
accatctcca	aagccaaagg	gcagccccga	gaaccacagg	tgtacaccct	gcccccatcc	1200
cgggatgagc	tgaccaagaa	ccaggtcagc	ctgacctgoc	tggtaaaagg	cttctatcca	1260
agcgacatcg	ccgtggagtg	ggagagcaat	ggcagccgg	agaacaacta	caagaccacg	1320
cctccctgc	tggactccga	cggctccctc	ttcctctaca	gcaagctcac	cgtggacaag	1380
agcaggtggc	agcaggggaa	cgtttctca	tgctccgtga	tgcattggc	tctgcacaac	1440
cactacacgc	agaagagcct	ctccctgtct	ccgggtaaat	ga		1482

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 493

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 12

Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10				15		

Asp	Thr	Thr	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser
					20			25					30		

Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Gln	Asn
					35			40			45				

Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro
					50			55			60				

Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala
65					70				75				80		

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser  
 100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly  
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Glu  
 130 135 140

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

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn  
 165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly  
 180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys  
 195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
 210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
 225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr  
 245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser  
 260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490

<210> 13

<211> 1482

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 13

atggaagccc cagctcagct tctttccctc ctgtactct ggctccaga taccaccgga 60

gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120

ctctcctgcc gaacaagtga aagtgtttac agtacttag cctggtagca acagaaacct 180

ggccaggctc ctaggctcct catctatttt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240

aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 300

gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctggggcg gtggtggtc tggaggaggt	420
gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct	480
ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg	540
cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatccta ttatgggtt	600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgcccacaa gtccatcagc	660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcgacca ccgcctatgtt ttactgtgca	720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgccgcaccc tggtcactgt ctccctgtat	780
caggagccca aatcttctga caaaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc	840
ctgggtggac cgtcagtctt cctttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc	900
cggacccctg aggtcacatg cgtgggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag	960
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag	1020
cagtacaaca gcacgtaccc tggtgcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg	1080
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tccagcccc catcgagaaa	1140
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc	1200
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgccc tggtaaaagg cttctatcca	1260
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg	1320
cctccctgc tggactccga cggctcccttc ttcccttaca gcaagctcac cgtggacaag	1380
agcaggtggc agcaggggaa cgtttctca tgctccgtga tgcattggc tctgcacaac	1440
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccggtaaat ga	1482

<210> 14  
<211> 493  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37  
<400> 14

Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10				15		

Asp	Thr	Thr	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser
					20			25					30		

Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Glu	Ser
						35		40			45				

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala  
65 70 75 80

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser  
100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly  
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly Glu  
130 135 140

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

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn  
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly  
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys  
195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr  
245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser  
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490

<210> 15  
 <211> 1482

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 15

atggaagccc cagctcagct tctttccctc ctgtactct ggctcccaga taccaccgga	60
gaaatttgt tgacacagtc tccagccacc ctgtcttgc ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gagcaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtagcca acagaaaacct	180
ggccaggctc ctaggctcct catctatttt gcaaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
agttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct	300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcgccaa	360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgcccg gtggtagatc tggaggaggt	420
gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagtc ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct	480
ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg	540
cggcagatgc ccggaaagg cctcgagtgg atggcaata ttgatccta ttatgggt	600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgcgcacaa gtccatcagc	660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcgacca ccgcacatgtt ttactgtgca	720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgccgcaccc tggtaactgt ctccctgtat	780
caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc	840
ctgggtggac cgtcagtctt cctttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc	900
cggacccctg aggtcacatg cgtgggtggc gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag	960
ttcaactggc acgtggacgg cgtggaggtg cataatgca agacaaagcc gcgggaggag	1020
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg	1080
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa	1140
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc	1200
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg ottctatcca	1260
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg	1320
cctcccggtgc tggactccga cggctccctc ttccctctaca gcaagctcac cgtggacaaag	1380
agcaggtggc agcaggggaa cgtttctca tgctccgtga tgcataggc tctgcacaac	1440
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccggtaaat ga	1482

<210> 16  
<211> 493  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37  
<400> 16

## RU 2531754 C2

Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5					10				15
Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser														
					20				25					30
Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn														
					35				40					45
Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro														
					50			55						60
Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala														
					65			70						80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser														
					85			90						95
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser														
					100			105						110
Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly														
					115			120						125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly Glu														
					130			135						140
Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser														
					145			150						160
Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn														
					165			170						175
Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly														
					180			185						190
Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys														
					195			200						205
Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu														
					210			215						220
Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala														
					225			230						240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr			
245	250	255	
Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser			
260	265	270	
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu			
275	280	285	
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
290	295	300	
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys			
305	310	315	320
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys			
325	330	335	
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			
340	345	350	
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
355	360	365	
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
370	375	380	
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
385	390	395	400
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys			
405	410	415	
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln			
420	425	430	
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly			
435	440	445	
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln			
450	455	460	
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn			
465	470	475	480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
485 490

<210> 17  
<211> 1479  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность  
  
<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37  
  
<400> 17  
atggaagcac cagcgcagct tctttccctc ctgtactct ggctcccaga taccaccgg 60  
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga gactgtcacc 120  
atcacatgtc gaacaagtga aaatgtttac agttatttgg ctggtatca gcagaaaacag 180  
ggaaaaatctc ctcagctcct ggtctctttt gcaaaaacct tagcagaagg tgtgccatca 240  
aggttcagtg gcagtggatc aggacacacag ttttctctga agatcagcag cctgcagcct 300  
gaagattctg gaagtttattt ctgtcaacat cattccgata atccgtggac gttcggtgga 360  
ggcaccqaac tggagatcaa aggtggcggt ggctcgggcg gtgggtgggtc gggggcggc 420  
ggagctagcg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg taaaaaaagcc cggagagtct 480  
ctgaggattt cctgttaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggt 540  
cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatgggt 600  
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccggccgacaa gtccatcagc 660  
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccggccatgta ttactgtgca 720  
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgccggcaccc tggtcactgt ctccctcgagc 780  
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gcccgacacc tgaactcctg 840  
ggtggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaaagg acaccctcat gatctcccg 900  
acccctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 960  
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020  
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgaccaggaa ctggctgaat 1080  
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1140  
atctccaaag ccaaaggcga gccccgagaa ccacagggtgt acaccctgccc cccatcccg 1200  
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260  
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320  
cccggtctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380  
agggtggcgcg aggggaacgt cttctcatgc tccgtatgc atgaggctct gcacaaccac 1440

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga

1479

<210> 18  
<211> 492  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 18

Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10				15	

Asp	Thr	Thr	Gly	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu	Ser
					20			25					30		

Ala	Ser	Val	Gly	Glu	Thr	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Thr	Ser	Glu	Asn
					35			40			45				

Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Gln	Gly	Lys	Ser	Pro
					50			55			60				

Gln	Leu	Leu	Val	Ser	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Val	Pro	Ser
65					70				75				80		

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

Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Ser	Gly	Ser	Tyr	Phe	Cys	Gln	His	His	Ser
						100			105			110			

Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly
						115			120			125			

Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser	Glu
						130		135			140				

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

Leu	Arg	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr	Asn
						165			170			175			

Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly
						180			185			190			

## RU 2531754 C2

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys  
195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr  
245 250 255

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro  
260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490

<210> 19

<211> 1479

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 19		
atggaagcac cagcgcagct tctttccctc ctgtactct ggctcccaga taccaccgg	60	
gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120	
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agtacttag cctggtagcca acagaaacct	180	
ggccaggctc ctaggctctt catctatttt gcaaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240	
agttcagtgc cagtggtatc cgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct	300	
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa	360	
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgcccg gtagtggatc tggaggaggt	420	
ggagctagcg cggtccagct gcagcagtct ggacctgagt cggaaaagcc tggcgcttca	480	
gtgaagattt cctgcaaggc ttctggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg	540	
aagcagaata atggaaagag ctttgagtgg attggaaata ttgatcctta ttatgggtg	600	
actacctaca accggaaagtt caagggcaag gccacattga ctgtagacaa atcctccagc	660	
acagcctaca tgcagctcaa gagtctgaca tctgaggact ctgcagtcta ttactgtgca	720	
agatcggtcg gccctatgga ctactgggtt caaggaacct cagtcaccgt ctcctcgagc	780	
gagcccaaattt cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gcccagcacc tgaactcctg	840	
ggtgccgtt cagtcttccctt cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccg	900	
acccctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	960	
aactggtagc tggacggcggt ggaggtgcat aatgccaaga caaagcccg gggaggagcag	1020	
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	1080	

## RU 2531754 C2

ggcaaggagt acaagtgc aa ggtctccaa ac aa agccctcc cagccccat cgagaaaaacc	1140
atctccaaag ccaaaggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg	1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	1260
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct	1320
cccggtctgg actccgacgg ctcccttcctc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc	1380
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga	1479

<210> 20  
<211> 492  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 20

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro				
1	5		10	15
	10	15		

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser		
20	25	30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn		
35	40	45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro		
50	55	60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala			
65	70	75	80

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser		
100	105	110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly		
115	120	125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Ala		
130	135	140

## RU 2531754 C2

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

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn  
165 170 175

Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly  
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys  
195 200 205

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met  
210 215 220

Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr  
245 250 255

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro  
260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
 385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490

<210> 21  
 <211> 1479  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 21		
atggaagcac cagcgcagct tctttccctc ctgtactct ggctcccaga taccaccgg		60
gaaatttgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc		120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agtacttag cctggtagcca acagaaacct		180
ggccaggctc ctaggctcct catctatTTT gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc		240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct		300
gaagatTTT cagTTTatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa		360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctggggcg gtgggtggatc tggaggaggt		420
ggagctagcc aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggcg tggccagcc tggggaggtcc		480
ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc		540
cggccagatgc ccggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatgggtgt		600
actacctaca accggaaagtt caagggccag gtcactatct cggccgacaa gtccatcagc		660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcgacca cggccatgta ttactgtgca		720

## RU 2531754 C2

cgctcagtcg	gccctatgga	ctactggggc	cgcggcaccc	tggtcactgt	ctcctcgagc	780
gagcccaaat	cttctgacaa	aactcacaca	tctccaccgt	gcccagcacc	tgaactcctg	840
ggtgtgaccgt	cagtcttcct	cttccccca	aaacccaagg	acaccctcat	gatctcccg	900
accctgagg	tcacatgcgt	ggtgggtggac	gtgagccacg	aagaccctga	ggtcaagttc	960
aactggtacg	tggacggcgt	ggaggtgcat	aatgccaaga	caaagccgcg	ggaggagcag	1020
tacaacagca	cgtaccgtgt	ggtcagcgtc	ctcaccgtcc	tgcaccagga	ctggctgaat	1080
ggcaaggagt	acaagtgcaa	ggtctccaac	aaagccctcc	cagccccat	cgagaaaacc	1140
atctccaaag	ccaaagggca	gccccgagaa	ccacaggtgt	acaccctgcc	cccatcccg	1200
gatgagctga	ccaagaacca	ggtcagcctg	acctgcctgg	tcaaaggctt	ctatccaagc	1260
gacatcgccg	tggagtggga	gagcaatggg	cagccggaga	acaactacaa	gaccacgcct	1320
cccgctgg	actccgacgg	ctccttcttc	ctctacagca	agtcaccgt	ggacaagagc	1380
aggtggcagc	aggggaacgt	cttctcatgc	tccgtgatgc	atgaggctct	gcacaaccac	1440
tacacgcaga	agaggctctc	cctgtctccg	ggtaaatga			1479

&lt;210&gt; 22

&lt;211&gt; 492

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 22

Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10				15		

Asp	Thr	Thr	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser
					20			25				30			

Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Glu	Asn
					35			40			45				

Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro
					50			55			60				

Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala
65					70				75				80		

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

## RU 2531754 C2

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser  
100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly  
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Gln  
130 135 140

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser  
145 150 155 160

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Asn  
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly  
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys  
195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr  
245 250 255

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro  
260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
325 330 335

## RU 2531754 C2

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
 385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490

<210> 23

<211> 1503

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 23

atggaagcac cagcgcagct tctttccctc ctgctactct ggctcccaga taccacccgt 60

gcgggtccagc tgcagcagtc tggacctgag tcggaaaagc ctggcgcttc agtgaagatt 120

tcctgcaagg cttctggta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gaagcagaat 180

aatggaaaga gccttgagtg gattggaaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 300

atgcagctca agagtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatcggtc 360

## RU 2531754 C2

ggccctatgg	actactgggg	tcaaggaacc	tcagtcacccg	tctcttctgg	tggcggtggc	420
tcgggcggtg	gtgggtcggg	tggcggcgg	tcaggaggag	gcgggagtgc	tagcgaatt	480
gtgttacac	agtctccagc	caccctgtct	ttgtctccag	gcgaaagagc	caccctctcc	540
tgccgaacaa	gtgaaaatgt	ttacagctac	ttagcctgg	accaacagaa	acctggccag	600
gctccttaggc	tcctcatcta	tttgcaaaa	accttagcag	aaggattcc	agccaggttc	660
agtggcagtg	gatccgggac	agacttcact	ctcaccatca	gcagcctaga	gcctgaagat	720
tttgcagttt	attactgtca	acatcattcc	gataatccgt	ggacattcg	ccaagggacc	780
aagggtggaaa	tcaaaggctc	gagcgagccc	aaatcttctg	acaaaactca	cacatctcca	840
ccgtgcccag	cacctgaact	cctgggtgga	ccgtcagtct	tcctcttccc	ccccaaaaccc	900
aaggacaccc	tcatgatctc	ccggaccct	gaggtcacat	gcgtggtggt	ggacgtgagc	960
cacgaagacc	ctgaggtcaa	gttcaactgg	tacgtggacg	gcgtggaggt	gcataatgcc	1020
aagacaaagc	cgcgggagga	gcagtacaac	agcacgtacc	gtgtggtcag	cgtcctcacc	1080
gtcctgcacc	aggactggct	aatggcaag	gagtacaagt	gcaaggtctc	caacaaagcc	1140
ctcccagccc	ccatcgagaa	aaccatctcc	aaagccaaag	ggcagccccg	agaaccacag	1200
gtgtacaccc	tgccccatc	ccggatgag	ctgaccaaga	accaggtcag	cctgacctgc	1260
ctggtaaaag	gttttatcc	aagcgacatc	gccgtggagt	gggagagcaa	tggcagccg	1320
gagaacaact	acaagaccac	gcctccgtg	ctggactccg	acggctcctt	cttcctctac	1380
agcaagctca	ccgtggacaa	gagcaggtgg	cagcagggga	acgtcttctc	atgctccgtg	1440
atgcatgagg	ctctgcacaa	ccactacacg	cagaagagcc	tctccctgtc	tccggtaaa	1500
tga						1503

<210> 24  
 <211> 500  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 24

Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10				15		

Asp	Thr	Thr	Gly	Ala	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Ser	Glu
					20			25				30			

Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser
						35		40				45			

Phe	Thr	Gly	Tyr	Asn	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Asn	Asn	Gly	Lys	Ser
50						55								60	
Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr
65						70				75				80	
Asn	Arg	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser
									90					95	
Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala
									105					110	
Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Val	Gly	Pro	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
								120					125		
Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
								135					140		
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Ser	Glu	Ile		
145					150				155				160		
Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg
								165			170			175	
Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Glu	Asn	Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala
								180			185			190	
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Phe
								195			200			205	
Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly
								210			215			220	
Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp
								225			230			235	
Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser	Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe
								245			250			255	
Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser
								260			265			270	
Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
								275			280			285	

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 290 295 300

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 305 310 315 320

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 325 330 335

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 340 345 350

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 355 360 365

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 370 375 380

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 385 390 395 400

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
 405 410 415

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 420 425 430

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 435 440 445

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
 450 455 460

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 465 470 475 480

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 485 490 495

Ser Pro Gly Lys  
 500

<210> 25  
 <211> 1488  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 25

atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cataattgcc	60
agaggagtcg aaattgtgtt gacacagtct ccagccaccc tgtcttgtc tccaggcgaa	120
agagccaccc tctcctgccc aacaagtgaa aatgtttaca gctacttagc ctggtagccaa	180
cagaaacctg gccaggctcc taggctcctc atctattttgc caaaaacctt agcagaagga	240
attccagcca ggttcagtggtt cagtggtatcc gggacagact tcactctcac catcagcagc	300
ctagagcctg aagattttgc agtttattac tgtcaacatc attccgataa tccgtggaca	360
ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa ggtggcggtg gctcgccgg tggtggatct	420
ggaggaggtg gagctagcgc ggtccagctg cagcagtctg gacctgagtc ggaaaagcct	480
ggcgcttcag tgaagatttc ctgcaaggct tctggttact cattcaactgg ctacaatatg	540
aactgggtga agcagaataa tggaaagagc cttgagtgga ttggaaatat tgatccttat	600
tatggtggttta ctacctacaa ccggaagttc aagggaagg ccacattgac tgttagacaaa	660
tcctccagca cagcctacat gcagctcaag agtctgacat ctgaggactc tgcaagtctat	720
tactgtgcaa gatcggtcgg ccctatggac tactgggtc aaggaacctc agtcaccgtc	780
tcctcgagcg agcccaaatac ttctgacaaa actcacacat ctccaccgtg cccagcacct	840
gaactcctgg gtggaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg	900
atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgacg tgagccacga agaccctgag	960
gtcaagttca actggtaactt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagcccgccg	1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac	1080
tggctgaatg gcaaggagta caagtgcag gtctccaaca aagccctccc agcccccatac	1140
gagaaaaacca tctccaaagc caaaggcgag ccccgagaac cacaggtgtt caccctgccc	1200
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgccttgtt caaaggcttc	1260
tatccaagcg acatcgccgt ggagtggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag	1320
accacgcctc ccgtgctggc ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gtcaccgtc	1380
gacaagagca ggtggcagca gggaaacgtc ttctcatgtt ccgtgatgca tgaggctctg	1440
ccacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaaatgt	1488

&lt;210&gt; 26

&lt;211&gt; 495

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 26

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

## RU 2531754 C2

Ala Tyr Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr  
225 230 235 240

Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
245 250 255

Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His  
260 265 270

Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
275 280 285

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
290 295 300

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
305 310 315 320

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
325 330 335

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
340 345 350

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
355 360 365

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
370 375 380

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
385 390 395 400

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
405 410 415

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
420 425 430

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
435 440 445

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
450 455 460

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 465 470 475 480

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490 495

<210> 27

<211> 1503

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 27

atggaagcac cagcgcagct tctttccctc ctgtactct ggctcccaga taccaccgg	60
gcgggtccagc tgcatcgatc tggaccttag tcggaaaagc ctggcgcttc agtgaagatt	120
tcctgcaagg cttctggta ctcatttact ggctacaata tgaactgggt gaagcagaat	180
aatggaaaga gccttgagt gattggaaat attgatcctt attatggtgg tactacctac	240
aaccggaaatg tcaagggcaa ggccacattt actgttagaca aatcctccag cacagcctac	300
atgcagctca agagtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatcggtc	360
ggccctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccc tctttctgg tggcggtggc	420
tccggcggtg gtgggtcggt tggcgccgga tcaggaggag gcgggagtgc tagcgaaatt	480
gtgttgcacac agtctccagc caccctgtct ttgtctccag gcgaaagagc caccctctcc	540
tgccgaacaa gtgaaaatgt ttacagctac tttagctggt accaacagaa acctggccag	600
gctcctaggc tcctcatcta ttttgcaaaa accttagcag aaggaattcc agccagggttc	660
agtggcagt gatccggac agacttact ctcaccatca gcagcctaga gcctgaagat	720
tttgcagttt attactgtca acatcattcc gataatccgt ggacattcgg ccaagggacc	780
aagggtggaaa tcaaaggctc gagcgagccc aaatcttctg aaaaaactca cacatgcccc	840
ccgtgcccag cacctgaact cctgggtgga ccgtcagtct tcctttccc cccaaaaccc	900
aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat gcgtgggtggt ggacgtgagc	960
cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc	1020
aagacaaagc cgccggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc	1080
gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc	1140
ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag	1200
gtgtacaccc tgccccatc ccggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacactgc	1260
ctggtcaaag gcttctatcc aagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg	1320

RU 2531754 C2

gagaacaact acaagaccac gcctcccgta ctggactccg acggctcatt cttcctctac	1380
agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgttttctc atgctccgtg	1440
atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa	1500
tga	1503

<210> 28  
<211> 500  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 28

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Ala Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Ser Glu  
                  20                 25                 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser  
35 40 45

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

Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr  
65 70 75 80

Asn Arg Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser  
 85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala  
           100          105          110

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln  
115 120 125

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser Glu Ile  
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg  
165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala  
 180 185 190

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe  
 195 200 205

Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly  
 210 215 220

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp  
 225 230 235 240

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe  
 245 250 255

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Ser Glu Pro Lys Ser  
 260 265 270

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu  
 275 280 285

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 290 295 300

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 305 310 315 320

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 325 330 335

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 340 345 350

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 355 360 365

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 370 375 380

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 385 390 395 400

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
 405 410 415

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
           420                  425                  430

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
435 440 445

Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
450						455					460				

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys  
500

<210> 29  
<211> 1479  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность  
  
<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37  
  
<400> 29  
atggaagcac cagcgcagct tctttccctc ctgtactctt ggctcccaga taccaccggta 60  
gaaatttgttgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120  
ctctccgtgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtagcca acagaaacct 180  
ggccaggcgtc ctaggctcct catctatttt gcaaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240  
aggttcagtg gcagtggtatc cgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct 300  
gaagattttg cagtttattt ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcgccaa 360  
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgcccg gtggtagatc tggaggaggt 420  
ggagctagcg cggtccagct gcagcgtct ggacctgagt cggaaaagcc tggcgcttca 480  
gtgaagattt cctgcaaggc ttctggttac tcattcaactg gctacaatat gaactgggtg 540  
aagcagaata atggaaagag ctttgagtg attggaaata ttgatcctta ttatgggtg 600  
actacactaca accggaaagtt caagggcaag gccacattga ctgttagacaa atcctccagc 660  
acagcctaca tgcagctcaa gagtctgaca tctgaggact ctgcagtcata ttactgtgca 720  
agatcggtcg gccctatgga ctactgggtt caaggaacct cagtcaccgt ctccctcgagc 780  
qaqccccaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 840

## RU 2531754 C2

ggtgtggaccgt cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccg	900
accctgagg tcacatgcgt ggtggggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgca ggaggagcag	1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgacaccagga ctggctaat	1080
ggcaaggagt acaagtgc当地 ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaaacc	1140
atctccaaag ccaaaggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg	1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	1260
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct	1320
cccggtctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agtcaccgt ggacaagagc	1380
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga	1479

&lt;210&gt; 30

&lt;211&gt; 492

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 30

Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10				15		

Asp	Thr	Thr	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser
					20				25				30		

Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Glu	Asn
					35			40			45				

Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro
					50			55			60				

Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala
65					70				75				80		

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

Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser
					100				105				110		

## RU 2531754 C2

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly  
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Ala  
130 135 140

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

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn  
165 170 175

Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly  
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys  
195 200 205

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met  
210 215 220

Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr  
245 250 255

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro  
260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
 385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490

<210> 31  
 <211> 1479  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 31		
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgtactct ggctcccaga taccaccgg	60	
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120	
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agtacttag cctggtagca acagaaaacct	180	
ggccaggctc ctaggctcct catctatTTT gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240	
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct	300	
gaagatTTG cagTTTatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa	360	
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcggcg gtgggtggatc tggaggaggt	420	
ggagctagcg cggtccagct gcagcagtct ggacctgagt cggaaaagcc tggcgcttca	480	

## RU 2531754 C2

gtgaagattt cctgcaaggc ttctggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg	540
aagcagaata atggaaagag ccttgagtgg attggaaata ttgatcctta ttatggtggt	600
actacctaca accggaagtt caagggcaag gccacattga ctgtagacaa atcctccagc	660
acagcctaca tgcagctcaa gagtctgaca tctgaggact ctgcagtcta ttactgtgca	720
agatcggtcg gccttatgga ctactgggtt caaggaacct cagtcaccgt ctccctcgagc	780
gagcccaaata cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg	840
ggtgaccgt cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctccgg	900
acccctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcf ggaggagcag	1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	1080
ggcaaggagt acaagtgc当地 ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaaacc	1140
atctccaaag ccaaaggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg	1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	1260
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct	1320
cccggtctgg actccgacgg ctcccttcc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc	1380
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	1440
tacacgcaga agaccctctc cctgtctccg ggtaaatga	1479

<210> 32  
<211> 492  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37  
<400> 32

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn  
35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
50 55 60

## RU 2531754 C2

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala  
65 70 75 80

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser  
100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly  
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Ala  
130 135 140

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

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn  
165 170 175

Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly  
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys  
195 200 205

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met  
210 215 220

Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr  
245 250 255

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
290 295 300

## RU 2531754 C2

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
 305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
 385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490

<210> 33  
 <211> 1479  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 33  
 atggaagcac cagcgcagct tctttccctc ctgtactct ggctcccaga taccaccgg 60  
 gaaatttgt tgacacagtc tccagccacc ctgtcttgc ctccaggcga aagagccacc 120

ctctcctgcc	gaacaagtga	aatgtttac	agctacttag	cctggatcca	acagaaacct	180
ggccaggctc	ctaggctcct	catctattt	gcaaaaacct	tagcagaagg	aattccagcc	240
agttcagtg	gcagtggatc	cgggacagac	ttcaactctca	ccatcagcag	cctagagcct	300
gaagatttg	cagtttatta	ctgtcaacat	cattccgata	atccgtggac	attcggccaa	360
gggaccaagg	tggaaatcaa	aggtggcggt	ggctcggcg	gtggtggatc	tggaggaggt	420
ggagctagcc	aggtgcagct	ggtggagtct	ggtggaggcg	tggccagcc	tgggagggtcc	480
ctgagactct	cctgtgcagc	ctctggattc	accttcagtg	gctacaatat	gaactgggtc	540
cggcagatgc	ccgggaaagg	cctggagtgg	atgggcaata	ttgatcctta	ttatggtggt	600
actacctaca	accggaagtt	caagggccag	gtcactatct	ccgcccacaa	gtccatcagc	660
accgcctacc	tgcaatggag	cagcctgaag	gcctcggaca	ccgccatgta	ttactgtgca	720
cgcctcgtcg	gccctatgga	ctactggggc	cgcggcaccc	tggtaactgt	ctcctcgagc	780
gagcccaaata	cttctgacaa	aactcacaca	tgcccaccgt	gcccagcacc	tgaactcctg	840
ggtggaccgt	cagtcttct	cttccccca	aaacccaagg	acaccctcat	gatctcccg	900
acccctgagg	tcacatgcgt	ggtggtgac	gtgagccacg	aagaccctga	ggtcaagttc	960
aactggtacg	tggacggcgt	ggaggtgcat	aatgccaaga	caaagccg	ggaggagcag	1020
tacaacagca	cgtaccgtgt	ggtcagcgtc	ctcaccgtcc	tgcaccagga	ctggctgaat	1080
ggcaaggagt	acaagtgc	aa	ggtctccaac	aaagccctcc	cagccccat	1140
atctccaaag	ccaaagggca	gccccgagaa	ccacaggtgt	acaccctgcc	cccatcccg	1200
gatgagctga	ccaagaacca	ggtcagcctg	acctgcctgg	tcaaaggctt	ctatccaagc	1260
gacatcgccg	tggagtggga	gagcaatgg	cagccggaga	acaactacaa	gaccacgc	1320
cccggtctgg	actccgacgg	ctccttcttc	ctctacagca	agtcaccgt	ggacaagagc	1380
aggtggcagc	aggggaacgt	cttctcatgc	tccgtatgc	atgaggctct	gcacaaccac	1440
tacacgcaga	agagcctctc	cctgtctccg	ggtaaatga			1479

<210> 34  
<211> 492  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37  
<400> 34

Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10				15	

## RU 2531754 C2

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn  
35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala  
65 70 75 80

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser  
100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly  
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln  
130 135 140

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser  
145 150 155 160

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Asn  
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly  
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys  
195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr  
245 250 255

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
 260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
 290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
 305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
 385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490

<211> 1479  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Белок, специфически связывающийся с CD37  
  
 <400> 35

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgg	60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtagcca acagaaacct	180
ggccaggctc ctaggctcct catctatTTT gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
aggttcagtgcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcaactctca ccatacgacag cctagagcct	300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa	360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgggcg gtggtagatc tggaggaggt	420
ggagctagcc aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggcg tggccagcc tggaggtcc	480
ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc	540
cggccatgc cgggaaagg cctggagtgg atggcaata ttgatccta ttatgggt	600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccggccacaa gtccatcagc	660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcgacca ccggcatgtt ttactgtgca	720
cgtcagtcg gccctatgga ctactgggc cgcggcaccc tggtaactgt ctccctcgagc	780
gagccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg	840
ggtggaccgt cagtcttcct ttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccg	900
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtagac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	960
aactggtagc tggacggcgt ggaggtgcatt aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	1080
ggcaaggagt acaagtgcac ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc	1140
atctccaaag ccaaaggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg	1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	1260
gacatcgccg tggagtggaa gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct	1320
cccggtctgg actccgacqq ctcccttcctc ctctacagca agctcacccgt ggacaaagagc	1380
aggtggcagc agggaaacgt cttctcatgc tccgtatgc atgaggctct gcacaaccac	1440
tacacgcaga aggcctctc cctgtctccg ggtaaatga	1479

<210> 36  
 <211> 492

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 36

Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1															15

Asp	Thr	Thr	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser
															30
20									25						

Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Glu	Asn
															45
35								40							

Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro
															60
50						55									

Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala
															80
65					70				75						

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

Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser
															110
100								105							

Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly
															125
115							120								

Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser	Gln
															140
130					135										

Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	
															160
145					150					155					

Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Gly	Tyr	Asn
															175
165								170							

Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly
															190
180							185								

Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe	Lys
															205
195						200									

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
 210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
 225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr  
 245 250 255

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro  
 260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
 290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
 305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
 385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490

<210> 37

<211> 1476

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 37

atggaagcac cagcgcagct tcttttcctc ctgtactct ggctccaga taccaccgg	60
gaaatttgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agtacttag cctggtagcca acagaaacct	180
ggccaggctc ctaggctcct catctatccc gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
agtttcagtgc gcagtggatc cgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct	300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa	360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgcccg gtgggtggatc tggaggaggt	420
ggggctagcg aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggct tggccagcc tggagggtcc	480
ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtgc gctacaatat gaactgggtc	540
cggcagatgc cgggaaagg cctggagtgg atggcaata ttgatccta ttatgggtgt	600
actacctaca accggaagtt caaggccag gtcactatct ccggccacaa gtccatcagc	660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcgacca ccgcacatgtt ttactgtgca	720
cgcctcgtcg gccctatgga ctactggggc cgccgcaccc tggtaactgt ctccctcgagc	780
gagccaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gcccacccacc tgaactcctg	840
gggtggaccgt cagttttcctt cttccccca aaacccaaagg acaccctcat gatctccgg	900
accctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	960
aactggtacg tggacggcggt ggaggtgcatt aatgccaaga caaagcccg gggaggagcag	1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgcc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	1080
ggcaaggagt acaagtgcac ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc	1140
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatccccgg	1200

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	1260
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct	1320
cccggtgctgg actccgacgg ctcccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc	1380
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa	1476

<210> 38  
<211> 492  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 38

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro			
1	5	10	15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser		
20	25	30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn		
35	40	45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro		
50	55	60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala			
65	70	75	80

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser		
100	105	110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly		
115	120	125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Glu		
130	135	140

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser			
145	150	155	160

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Asn  
 165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly  
 180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys  
 195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
 210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
 225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr  
 245 250 255

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro  
 260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
 290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
 305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
 385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490

<210> 39

<211> 1476

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 39

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgtactct ggctcccaga taccaccgg	60
gaaatttgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtagcca acagaaacct	180
ggccaggctc ctaggctcct catctatttt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
aggttcagtgc cagtggtatc cggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct	300
gaagattttc cagtttata ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa	360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgcccg gtggtagatc tggaggaggt	420
ggggctagcg aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggct tggccagcc tggagggtcc	480
ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc	540
cggccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atggcaata ttgatcctta ttatgggtgt	600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccggccacaa gtccatcagc	660
accggcttacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcgacca ccggccatgtt ttactgtgca	720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgccgcaccc tggtaactgt ctcctcgagc	780
gagccccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg	840

## RU 2531754 C2

ggtggaccgt cagtttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctccgg	900
acccctgagg tcacatgcgt ggtggggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	960
aactggtagc tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgaccaggaa ctggctgaat	1080
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaaacc	1140
atctccaaag ccaaaggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg	1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	1260
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct	1320
cccggtctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc	1380
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtatgc atgaggctct gcacaaccac	1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa	1476

&lt;210&gt; 40

&lt;211&gt; 492

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 40

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro			
1	5	10	15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser		
20	25	30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn		
35	40	45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro		
50	55	60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala			
65	70	75	80

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser		
100	105	110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly  
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ala Ser Glu  
 130 135 140

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser  
 145 150 155 160

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Asn  
 165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly  
 180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys  
 195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
 210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
 225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr  
 245 250 255

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
 260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
 290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
 305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
 385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490

<210> 41  
<211> 1476  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 41		
atggaagcac cagcgagct tctttccctc ctgtactct ggctcccaga taccacgggt	60	
gaaatttgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120	
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agtacttag cctggtagcca acagaaacct	180	
ggccaggctc ctaggctcct catctatttt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240	
agttcagtgc cagtggtatc cgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct	300	
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa	360	
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgcccg gtgggtggatc tggaggaggt	420	
ggggctagcg aggtgcagct ggtggaggtct ggtggaggct ctgtccagcc tggagggtcc	480	

ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc acttcagtg gctacaatat gaactgggtc	540
cggcagatgc ccggaaagg cctggagtgg atggcaata ttgatccta ttatgggt	600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgcccacaa gtccatcagc	660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcgacca ccgccatgta ttacttgca	720
cgtcagtcg gccctatgga ctactgggc cgccgcaccc tggtcactgt ctccctcagc	780
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gcccagcacc tgaactcctg	840
ggtgaccgt cagtcttctt cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctccgg	900
accctgagg tcacatgcgt ggtggggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	1080
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaaacc	1140
atctccaaag ccaaaggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg	1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	1260
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct	1320
cccggtctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agtcaccgt ggacaagagc	1380
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa	1476

&lt;210&gt; 42

&lt;211&gt; 492

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 42

Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10				15	

Asp	Thr	Thr	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser
					20			25					30		

Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Glu	Asn
						35		40			45				

Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro
						50		55			60				

## RU 2531754 C2

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala  
65 70 75 80

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser  
100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly  
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Glu  
130 135 140

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly Ser  
145 150 155 160

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Asn  
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly  
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys  
195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr  
245 250 255

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro  
260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
290 295 300

## RU 2531754 C2

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
 305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
 385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490

<210> 43  
 <211> 1476  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 43  
 atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgtactct ggctcccaga taccaccgg  
 gaaatttgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 60  
 120

## RU 2531754 C2

ctctcctgcc	gaacaagtga	aatgtttac	agctacttag	cctggatcca	acagaaaacct	180
ggccaggctc	ctaggctcct	catctattt	gcaaaaacct	tagcagaagg	aattccagcc	240
aggttcagtg	gcagtggatc	cgggacagac	ttcactctca	ccatcagcag	cctagagcct	300
gaagattttg	cagtttatta	ctgtcaacat	cattccgata	atccgtggac	attcggccaa	360
gggaccaagg	tggaaatcaa	aggtggcggt	ggctcgggcg	gtgggtggatc	tggaggaggt	420
ggggctagcg	aggtgcagct	ggtggagtc	ggtggaggct	ctgtccagcc	tggagggtcc	480
ctgagactct	cctgtgcagc	ctctggattc	accttcagtg	gctacaatat	gaactgggtc	540
cgccagatgc	ccggaaagg	cctggagtgg	atgggcaata	ttgatcctta	ttatgggtggt	600
actacctaca	accggaagtt	caagggccag	gtcactatct	ccgcccacaa	gtccatcagc	660
accgcctacc	tgcaatggag	cagcctgaag	gcctcggaca	ccgccccatgt	ttactgtgca	720
cgctcagtcg	gccctatgga	ctactggggc	cgcggcaccc	tggtcactgt	ctcctcgagc	780
gagcccaaat	cttctgacaa	aactcacaca	tgcccaccgt	gcccagcacc	tgaactcctg	840
ggtggaccgt	cagtcttcct	cttcccccca	aaacccaagg	acaccctcat	gatctcccg	900
acccctgagg	tcacatgcgt	ggtgggtggac	gtgagccacg	aagaccctga	ggtcaagttc	960
aactggtagc	tggacggcgt	ggaggtgcat	aatgccaaga	caaagccgcf	ggaggagcag	1020
tacaacagca	cgtaccgtgt	ggtcagcgtc	ctcaccgtcc	tgcaccagga	ctggctgaat	1080
ggcaaggagt	acaagtgc当地	ggtctccaac	aaagccctcc	cagccccat	cgagaaaacc	1140
atctccaaag	ccaaagggca	gccccgagaa	ccacaggtgt	acaccctgcc	cccatcccg	1200
gatgagctga	ccaagaacca	ggtcagcctg	acctgcctgg	tcaaaggctt	ctatccaagc	1260
gacatcgccg	tggagtggga	gagcaatggg	cagccggaga	acaactacaa	gaccacgcct	1320
cccggtctgg	actccgacgg	ctccttcttc	ctctacagca	agtcaccgt	ggacaagagc	1380
aggtggcagc	aggggaacgt	cttctcatgc	tccgtgatgc	atgaggctct	gcacaaccac	1440
tacacgcaga	agagcctctc	cctgtctccg	ggtaaa			1476

&lt;210&gt; 44

&lt;211&gt; 492

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 44

Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10				15	

## RU 2531754 C2

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn  
35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala  
65 70 75 80

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser  
100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly  
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Glu  
130 135 140

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly Ser  
145 150 155 160

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Asn  
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly  
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys  
195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr  
245 250 255

## RU 2531754 C2

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
385 390 395 400

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
485 490

&lt;211&gt; 1482

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 45

atggaagccc cagctcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaaga taccacccggaa	60
gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gagcaagtca aagtgtttac agctacttag cctggtagcca acagaaaacct	180
ggccaggctc ctaggctcct catctatttt gcaaaaaacccct tagcagaagg aattccagcc	240
agttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct	300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa	360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgccgg gtgggtggatc tggaggaggt	420
gggaccgggtg aggtgcagct ggtgcagtc ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtc	480
ctgaagattt cctgttaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg	540
cggcagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atggcaata ttgatcctta ttatgggtg	600
actacctaca accggaagtt caaggccag gtcactatct ccgcgcacaa gtccatcagc	660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcgacca ccgcgcacatgtt ttactgtgca	720
cgcctcgtcg gccctatgga ctactggggc cgccgcaccc tggtaactgt ctccctgtat	780
caggagccca aatcttctga caaaaactcac acatctccac cgtgcacccgc acctgaactc	840
ctgggtggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaacccca aggacacccct catgatctcc	900
cggacccctg aggtcacatg cgtgggtggatc gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag	960
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcggggaggag	1020
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtccctcaccg tcctgcacca ggactggctg	1080
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccccc tcccagccccc catcgagaaa	1140
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc	1200
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatcca	1260
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg	1320
cctccctgtgc tggactccga cggctccttc ttccctctaca gcaagctcac cgtggacaag	1380
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcataggc tctgcacaac	1440
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga	1482

&lt;210&gt; 46

&lt;211&gt; 493

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 46

Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5								10		15

Asp	Thr	Thr	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser
					20				25					30	

Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser
					35			40			45				

Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro
					50			55		60					

Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala
65					70				75				80		

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

Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser
					100			105				110			

Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly
					115			120			125				

Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Thr	Gly	Glu
					130			135			140			

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

Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr	Asn
					165				170				175		

Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly
					180			185			190				

Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe	Lys
						195			200			205			

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
 210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
 225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr  
 245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser  
 260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490

<210> 47  
<211> 1500  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 47		
aagcttgcgg ccatggaagc cccagcgcag cttctttcc tcctgtact ctggctccc	60	
gataccaccc gagaatttgt gttgacacag tctccagcca ccctgtctt gtctccaggc	120	
gaaagagcca cccttcctg ccgagcaagt gaaaatgttt acagctactt agcctggtag	180	
caacagaaac ctggccaggc tcctaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac ctttagcagaa	240	
ggaattccag ccaggttcag tggcagtggc tccgggacag acttcactct caccatcagc	300	
agcctagagc ctgaagattt tgcaagttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg	360	
acattcggcc aaggcacaa ggtggaaatc aaaggtggcg gcggctcgaa cggtgggtgg	420	
tctggaggag gtgggaccgg tgaggtgcag ctgggtcagt ctggagcaga ggtaaaaag	480	
cccgagagt ctctgaagat ttccctgttaag ggatccgggtt actcattcac tggctacaat	540	
atgaactggg tgcgccagat gccccggaaa ggcctcgagt ggatgggcaa tattgatcct	600	
tattatggtg gtactaccta caaccggaaat ttcaaggggcc aggtcactat ctccggccac	660	
aagtccatca gcaccgccta cctgcaatgg agcagcctga aggccctcgaa caccgcacat	720	
tattactgtg cacgctcagt cggcccttcc gactactggg gccaggacac cctggtaact	780	
gtctcctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgcacca	840	
gcacctgaac tcctgggtgg accgtcagtc ttccctttcc ccccaaaacc caaggacacc	900	
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtg tggacgtgag ccacgaagac	960	
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	1020	
ccgcggggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	1080	
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaggtct ccaacaaagc cctccagcc	1140	
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	1200	

ctgccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggta gcctgacctg cctggtcaa 1260  
 ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atggcagcc ggagaacaac 1320  
 tacaagacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc 1380  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtttct catgtccgt gatgcattgag 1440  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccggtaa atgatctaga 1500

<210> 48  
 <211> 493  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 48

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
 20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn  
 35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
 50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala  
 65 70 75 80

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser  
 100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly  
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly Glu  
 130 135 140

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

## RU 2531754 C2

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn  
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly  
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys  
195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser  
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490

<210> 49  
<400> 49  
000

<210> 50  
<400> 50  
000

<210> 51  
<211> 1381  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 51		
aagcttgcgg ccatggaagc cccagcgcag ctctctttcc tcctgtact ctggctcccc		60
gataaccaccc gagaatttgt gttgacacag tctccagcca ccctgtcttt gtctccaggc		120
gaaagagccca ccctctcctg ccgagcaagt gaaaatgttt acagctactt agcctggtag		180
caacagaaac ctggccaggc tcctaggctc ctcatctatt ttgaaaaac cttagcagaa		240
ggaattccag ccaggttcag tggcagtgga tccgggacag acttcactct caccatcagc		300
agcctagagc ctgaagattt tgcatgttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg		360
acattcggcc aaggcacaa ggtggaaatc aaagggtggcg gtggctcgaa cggtggtgaa		420
tctggaggag gtgggaccgg tgaggtgcag ctgggtgcagt ctggagcaga ggtaaaaag		480
cccgagagt ctctgaagat ttccctgttaag ggatccgggtt actcattcac tggctacaat		540
atgaactggg tgcgccagat gcccggaaa ggcctcgagt ggatggcaa tattgatcct		600

tattatggtg gtactaccta caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctccgcccac	660
aagtccatca gcaccgccta cctgcaatgg agcagcctga aggccctggc caccgcccac	720
tattactgtg cacgctcagt cggcccttgc gactcctggg gccagggcac cctggtcact	780
gtctcctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgcccac	840
gcacctgaac tcctgggtgg accgtcagtc ttccctttcc ccccaaaacc caaggacacc	900
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtg ggacgtgag ccacgaagac	960
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	1020
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	1080
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	1140
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	1200
ctgccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtaaaa	1260
ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tggagagca atggcagcc ggagaacaac	1320
tacaagacca cgcctccgt gctggactcc gacggctct tttcctcta cagcaagctc	1380
a	1381

&lt;210&gt; 52

&lt;211&gt; 493

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 52

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro			
1	5	10	15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser		
20	25	30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn		
35	40	45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro		
50	55	60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala			
65	70	75	80

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

## RU 2531754 C2

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser  
100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly  
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Glu  
130 135 140

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

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn  
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly  
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys  
195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser  
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
325 330 335

## RU 2531754 C2

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
485 490

<210> 53  
<400> 53  
000

<210> 54  
<400> 54  
000

<210> 55  
<400> 55  
000

<210> 56  
<400> 56  
000

<210> 57  
<400> 57

000

<210> 58  
<400> 58  
000

<210> 59  
<400> 59  
000

<210> 60  
<400> 60  
000

<210> 61  
<211> 11  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 61

Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala  
1 5 10

<210> 62  
<211> 11  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 62

Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala  
1 5 10

<210> 63  
<211> 5  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 63

Gly Tyr Asn Met Asn  
1 5

<210> 64

<211> 7  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 64

Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu  
1 5

<210> 65  
<211> 17  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 65

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys  
1 5 10 15

Gly

<210> 66  
<211> 9  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 66

Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr  
1 5

<210> 67  
<211> 7  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 67

Ser Val Gly Pro Phe Asp Tyr  
1 5

<210> 68  
<211> 7

<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 68

Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser  
1 5

<210> 69  
<211> 7  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 69

Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr  
1 5

<210> 70  
<400> 70  
000

<210> 71  
<400> 71  
000

<210> 72  
<400> 72  
000

<210> 73  
<400> 73  
000

<210> 74  
<400> 74  
000

<210> 75  
<400> 75  
000

<210> 76  
<400> 76  
000

<210> 77  
<400> 77  
000

<210> 78

<400> 78  
000

<210> 79  
<211> 1500  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 79  
aagcttgcgg ccatggaagc cccagcgca gtttcgtttcc tcctgtact ctggctccca 60  
gataccaccc gagaaattgt gttgacacag tctccagcca ccctgtcttt gtctccaggc 120  
gaaagagcca ccctctcctg ccgagcaagt gaaaatgttt acagctactt agcctggcac 180  
caacagaaac ctggccaggc tcctaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac ctttagcagaa 240  
ggaattccag ccaggttcag tggcagtggc tccgggacag acttcactct caccatcagc 300  
agcctagagc ctgaagattt tgcaagttt tactgtcaac atcattccga taatccgtgg 360  
acattcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaaggtggcg gtggctcggg cggtgggtgg 420  
tctggaggag gtgggaccgg tgaggtgcag ctgggtcagt ctggagcaga ggtgaaaaag 480  
cccggagagt ctctgaagat ttccctgttaag ggatccgggtt actcattcac tggctacaat 540  
atgaactggg tgccgcagat gcccgggaaa ggcctcgagt ggatgggcaa tattgatcct 600  
tattatggtg gtactaccta caaccggaa gttcaaggggcc aggtcactat ctccggccac 660  
aagtccatca gcaccgccta cctgcaatgg agcagcctga aggccctcgga caccgccccatg 720  
tattactgtg cacgctcagt cggcccttgc gacctctggg gcagaggcac cctggtcact 780  
gtctcctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgccca 840  
gcacctgaac ttctgggtgg accgtcagtc ttccctttcc ccccaaaacc caaggacacc 900  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgctgggtgg tggacgtgag ccacgaagac 960  
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1020  
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 1080  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctt ccaacaaagc cctcccgcc 1140  
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200  
ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtaa gcctgacccatg cctggtcaaa 1260  
ggcttctatc caagcgacat cggccgtggag tggagagca atggcagcc ggagaacaac 1320  
tacaagacca cgcctccgt gctggactcc gacggcttct tcttcctcta cagcaagctc 1380  
accgtggaca agagcaggtg gcagcaggaa aacgttctt catgctccgt gatgcatgag 1440  
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccggtaa atgatctaga 1500

<210> 80  
 <211> 493  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 80

Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10					15	

Asp	Thr	Thr	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser
					20				25					30	

Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Asn
					35				40				45		

Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro
					50			55			60				

Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala
65					70					75				80	

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

Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser
					100				105				110		

Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly
					115				120			125			

Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Thr	Gly	Glu
					130			135				140			

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

Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr	Asn
					165				170			175			

Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly
						180			185			190			

Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe	Lys
						195			200			205			

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
 210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
 225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr  
 245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser  
 260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490

<210> 81  
 <211> 1494  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 81		
aagcttgcgg ccatggaagc cccagctcag ctctctttcc tcctgctact ctggctccca		60
gataccacccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca ccctgtcttt gtctccaggc		120
gaaagagcca ccctctcctg ccgagcaagt gaaaatgttt acagctactt agcctggtagc		180
caacagaaac ctggccaggc tcctaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac ctttagcagaa		240
ggaattccag ccaggttcag tggcagtggc tccgggacag acttcactct caccatcagc		300
agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg		360
acattcggcc aaggcacaa ggtggaaatc aaaggtggcg gtggctcggg cggtggtgga		420
tctggaggag gtggggctag cgaggtgcag ctggtgcaact ctggagcaga ggtaaaaag		480
cccgagagt ctctgaagat ttccctgttaag ggatccgggtt actcattcac tagctacaat		540
atgaactggg tgcgccagat gccccggaaa ggcctggagt ggatgggcaa tattgatcct		600
tattatggtg gtactaacta cgcggcagaag ttccaggggcc aggtcactat ctccggccac		660
aagtccatca gcaccgccta cctgcaatgg agcagcctga aggccctggc caccgcctag		720
tattactgtg cacgctcagt cggccctatg gactactggg gccgcggcac cctggtcact		780
gtctcctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgccca		840
gcacctgaac tcctgggtgg accgtcaagtc ttccctttcc ccccaaaacc caaggacacc		900
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtg tggacgtgag ccacgaagac		960
cctgaggtca agttaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag		1020
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggta gcgtcctcac cgtcctgcac		1080
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaggtct ccaacaaagc cctccagcc		1140
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc		1200

ctgccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtaa gcctgacactg cctggtaaa 1260  
 ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320  
 tacaagacca cgcccccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc 1380  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgttttcatgctccgt gatgcattgag 1440  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccggtaa atga 1494

<210> 82  
 <211> 493  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 82

Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10					15	

Asp	Thr	Thr	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser
					20			25					30		

Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Asn
					35		40			45					

Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro
					50		55			60					

Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala
65					70			75					80		

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

Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser
					100			105			110				

Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly
						115		120			125				

Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser	Glu
						130		135			140			

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

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Asn  
 165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly  
 180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
 195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
 210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
 225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr  
 245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser  
 260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
485 490

```
<210> 83
<211> 1476
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
```

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 83  
aagcttgcgg ccatggaagc cccagcgca gttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60  
gataccaccc gagaattgt gttgacacag tctccagcca ccctgtcttt gtctccaggc 120  
gaaagagcca cccttcctg ccgagcaagt gagaatgttt acagctactt agcctggcac 180  
caacagaaac ctggccaggc tcctaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac ctttagcagaa 240  
gggattccag ccagattcag tggcagtggc tccgggacag acttcactct caccatcagc 300  
agcctagagc ctgaagattt tgcaagttt tactgtcaac atcattccga taatccgtgg 360  
acattcggcc aaggaccaa ggtggaaatc aaaggtggcg gtggctcgaa cggtggtgga 420  
tctggaggag gtgggagcgg aggaggagct agcgagggtgc agctggtgca gtctggagca 480  
gaggtgaaaa agcccgagaa gtctctgaag atttcctgtt agggatccgg ttactcattc 540  
actggctaca atatgaactg ggtgcgccag atgccccggaa aaggcctcgaa atggatgggc 600  
aatattgatc cttattatgg tggtactacc tacaaccggaa agttcaaggg ccaggtcact 660  
atctccgccc acaagtccat cagcacccggc tacctgcaag gagcagcctg aaggcctcg 720  
acaccggcat gtattactgt gcacgctcag tcggcccttt cgactcctgg ggccagggca 780  
ccctggtcac tgtctcgagt tgtccaccgt gcccagcacc tgaactcctg ggtggaccgt 840

## RU 2531754 C2

cagtcttcct	cttcccccca	aaacccaagg	acaccctcat	gatctccgg	acccctgagg	900
tcacatgcgt	ggtgtggac	gtgagccacg	aagaccctga	ggtcaagttc	aactggtagc	960
tggacggcgt	ggaggtgcat	aatgccaaga	caaagcccg	ggaggagcag	tacaacagca	1020
cgtaccgtgt	ggtcagcgtc	ctcaccgtcc	tgcaccagga	ctggctgaat	ggcaaggagt	1080
acaagtgcaa	ggtctccaac	aaagccctcc	cagccccat	cgagaaaacc	atctccaaag	1140
ccaaagggca	gccccgagaa	ccacaggtgt	acaccctgcc	cccattccgg	gatgagctga	1200
ccaagaacca	ggtcagcctg	acctgcctgg	tcaaaggctt	ctatccaagc	gacatcgccg	1260
tggagtggga	gagcaatggg	cagccggaga	acaactacaa	gaccacgcct	cccgtgctgg	1320
actccgacgg	ctccttcttc	ctctacagca	agtcaccgt	ggacaagagc	aggtggcagc	1380
aggggaacgt	cttctcatgc	tccgtgatgc	atgaggctct	gcacaaccac	tacacgcaga	1440
agagcctctc	cctgtctccg	ggtaaatgac	tctaga			1476

<210> 84  
<211> 485  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37  
<400> 84

Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10				15		

Asp	Thr	Thr	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser
					20			25				30			

Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Asn
					35			40			45				

Val	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro
	50					55				60					

Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala
65					70				75				80		

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

Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser
					100				105			110			

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly  
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 130 135 140

Gly Ala Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys  
 145 150 155 160

Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe  
 165 170 175

Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu  
 180 185 190

Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn  
 195 200 205

Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser  
 210 215 220

Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met  
 225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly  
 245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu  
 260 265 270

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 275 280 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
 290 295 300

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
 305 310 315 320

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
 325 330 335

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
 340 345 350

## RU 2531754 C2

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
 355 360 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
 370 375 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
 385 390 395 400

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
 405 410 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
 420 425 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
 435 440 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
 450 455 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
 465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly Lys  
 485

<210> 85  
<211> 1494  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 85		
aagcttgcgg ccatggaagc cccagctcag ctctctttcc tcctgtact ctggctcccc		60
gataaccacccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca ccctgtcttt gtctccaggc		120
gaaagagcca ccctctcctg ccgaacaagt gaaaatgttt acagctactt agcctggtag		180
caacagaaac ctggccaggc tcctaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac cttagcagaa		240
ggaattccag ccaggttcag tggcagtggc tccgggacag acttcactct caccatcagc		300
agcctagagc ctgaagattt tgcagttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg		360
acattcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaaggtggcg gtggctcgaa cggtgggtgg		420
tctggaggag gtgggaccgg tgaggtgcag ctgggtcagt ctggagcaga ggtgaaaaag		480

## RU 2531754 C2

cccgagagt ctctgaagat ttccctgttaag ggatccggtt actcattcac tggctacaat	540
atgaactggg tgccgccagat gcccgggaaa ggcctggagt ggatgggcaa tattgatcct	600
tattatggtg gtactaccta caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctccgcccac	660
aagtccatca gcaccgccta cctgcaatgg agcagcctga aggccctgga caccgcccac	720
tattactgtg cacgctcagt cggccctatg gactactggg gccgcggcac cctggtcact	780
gtctcctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgcccac	840
gcacctgaac tcctgggtgg accgtcagtc ttccctttcc ccccaaaacc caaggacacc	900
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgctgtgggg tggacgtgag ccacgaagac	960
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	1020
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	1080
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccaagcc	1140
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	1200
ctgccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtaa gcctgacctg cctggtcaaa	1260
ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tggagagca atggcagcc ggagaacaac	1320
tacaagacca cgccctccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc	1380
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag	1440
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccggtaa atga	1494

&lt;210&gt; 86

&lt;211&gt; 493

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 86

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro			
1	5	10	15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser		
20	25	30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn		
35	40	45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro		
50	55	60

## RU 2531754 C2

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala  
65 70 75 80

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser  
100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly  
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Glu  
130 135 140

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

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn  
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly  
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys  
195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr  
245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser  
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490

<210> 87  
 <211> 1494

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 87

aagcttgccg ccatggaagc cccagctcag ctctctttcc tcctgctact ctggctccca 60

gataccaccg gtgaaattgt gttgacacag tctccagcca ccctgtcttt gtctccaggc 120

## RU 2531754 C2

gaaagagcca cccttcctg ccgaacaagt gaaaatgtt acagctactt agcctggta	180
caacagaaac ctggccaggc tcctaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac cttagcagaa	240
ggaattccag ccaggttcag tggcagtgga tccgggacag acttcactct caccatcagc	300
agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg	360
acattcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaaggtggcg gtggctcgaa cggtggtgga	420
tctggaggag gtggggctag cgaggtgcag ctgggtcagt ctggagcaga ggtgaaaaag	480
cccgagagt ctctgaggat ttccctgttaag ggatccggtt actcattcac tggctacaat	540
atgaactggg tgcgccagat gcccgaaa ggcctggagt ggatggcaa tattgatcct	600
tattatggtg gtactaccta caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctccgcccac	660
aagtccatca gcaccgccta cctgcaatgg agcagcctga aggccctcgga caccgcctat	720
tattactgtg cacgctcagt cggccctatg gactactggg gccgcggcac cctggtcact	780
gtctcctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgcccc	840
gcacctgaac tcctgggtgg accgtcagtc ttccctttcc ccccaaaacc caaggacacc	900
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtg tggacgtgag ccacgaagac	960
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	1020
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	1080
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	1140
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	1200
ctgccccat cccggatga gctgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtaaa	1260
ggcttctatc caagcgacat cggcgtggag tggagagca atggcagcc ggagaacaac	1320
tacaagacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc	1380
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag	1440
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccggtaa atga	1494

&lt;210&gt; 88

&lt;211&gt; 493

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 88

Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10				15	

## RU 2531754 C2

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn  
35 40 45

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala  
65 70 75 80

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser  
100 105 110

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly  
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu  
130 135 140

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

Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn  
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly  
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys  
195 200 205

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
210 215 220

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr  
245 250 255

## RU 2531754 C2

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser  
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
485 490

<211> 45  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 89  
gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgtccaccgt gccca

45

<210> 90  
<211> 15  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 90

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
1 5 10 15

<210> 91  
<211> 45  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 91  
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgtccaccgt gccca

45

<210> 92  
<211> 15  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 92

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
1 5 10 15

<210> 93  
<211> 45  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 93  
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgtccaccgt gctca

45

<210> 94  
<211> 15  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 94

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser  
1 5 10 15

<210> 95  
<211> 45  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 95

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgtccaccga gctca

45

<210> 96  
<211> 15  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 96

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser  
1 5 10 15

<210> 97  
<211> 45  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 97

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccga gccca

45

<210> 98  
<211> 15  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 98

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro  
 1 5 10 15

<210> 99  
 <211> 45  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Шарнирная область

<400> 99  
 gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccga gctca 45

<210> 100  
 <211> 15  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Шарнирная область

<400> 100

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser  
 1 5 10 15

<210> 101  
 <211> 45  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Шарнирная область

<400> 101  
 gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tctccaccgt gccca 45

<210> 102  
 <211> 15  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Шарнирная область

<400> 102

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro  
 1 5 10 15

<210> 103  
 <211> 45  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 103  
gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tctccaccgt gctca 45

<210> 104  
<211> 15  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 104

Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	Pro	Cys	Ser
1				5					10				15	

<210> 105  
<211> 45  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 105  
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gccca 45

<210> 106  
<211> 15  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 106

Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	Pro	Cys	Pro
1					5				10				15	

<210> 107  
<211> 45  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 107  
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gctca 45

<210> 108  
<211> 15

<212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Шарнирная область

<400> 108

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser  
 1 5 10 15

<210> 109  
 <211> 45  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Шарнирная область

<400> 109

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tctccaccga gccca

45

<210> 110  
 <211> 15  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Шарнирная область

<400> 110

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro  
 1 5 10 15

<210> 111  
 <211> 45  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Шарнирная область

<400> 111

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tctccaccga gctca

45

<210> 112  
 <211> 15  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Шарнирная область

<400> 112

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser  
 1 5 10 15

<210> 113  
 <400> 113  
 000

<210> 114  
 <400> 114  
 000

<210> 115  
 <211> 19  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Шарнирная область

<400> 115

Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro  
 1 5 10 15

Ser Pro Ser

<210> 116  
 <211> 6  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Шарнирная область

<400> 116

Val Pro Pro Pro Pro Pro  
 1 5

<210> 117  
 <211> 186  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Шарнирная область

<400> 117

gagctcaaaa ctccctctcggtt ggatacggacc catacgtgttc cccgctgtcc tgaaccgaaag 60

tcctgcgata cgccctccggcc atgtccacgg tgcccagagc ccaaatcatg cgatacggccc 120

ccaccgtgttc cccgctgtcc tgaaccaaag tcattgcgata cccccaccacc atgtccaaga 180

tgcggca 186

<210> 118  
<211> 62  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 118

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys  
1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro  
20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu  
35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro  
50 55 60

<210> 119  
<211> 45  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 119  
gagcccaaat cttctgacac acctccccca tgccccacgggt gcccc 45

<210> 120  
<211> 15  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 120

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro  
1 5 10 15

<210> 121  
<211> 45  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 121

gagcccaaat cttgtgacac acctccccca tccccacggc cccca

45

<210> 122  
<211> 15  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 122

Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Thr	Pro	Pro	Pro	Ser	Pro	Arg	Ser	Pro
1				5						10			15	

<210> 123  
<211> 45  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 123

gagcccaaat cttcttgacac acctccccca tccccacggc cccca

45

<210> 124  
<211> 15  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 124

Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Thr	Pro	Pro	Pro	Ser	Pro	Arg	Ser	Pro
1				5						10			15	

<210> 125  
<211> 45  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 125

gagcccaaat cttgtgacac acctccccca tccccacggc gccca

45

<210> 126  
<211> 15  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Шарнирная область

<400> 126

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Cys Pro  
1 5 10 15

<210> 127

<211> 58

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Шарнирная область

<400> 127

Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala Gln Pro Gln  
1 5 10 15

Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala Thr Thr Arg  
20 25 30

Asn Thr Gly Arg Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys Glu Lys Glu  
35 40 45

Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro  
50 55

<210> 128

<211> 11

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CDR

<400> 128

Arg Thr Ser Gln Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala  
1 5 10

<210> 129

<211> 11

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CDR

<400> 129

Arg Thr Ser Glu Ser Val Tyr Ser Tyr Leu Ala  
1 5 10

<210> 130  
 <211> 11  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> CDR

<400> 130

Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr Leu Ala  
 1 5 10

<210> 131  
 <211> 11  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> CDR

<400> 131

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala  
 1 5 10

<210> 132  
 <211> 11  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> CDR

<400> 132

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Tyr Leu Ala  
 1 5 10

<210> 133  
 <211> 5  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> CDR

<400> 133

Ser Tyr Met Asn Met  
 1 5

<210> 134  
 <211> 5  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 134

Ser Tyr Trp Ile Gly  
1 5

<210> 135  
<211> 7  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 135

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser  
1 5

<210> 136  
<211> 7  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 136

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr  
1 5

<210> 137  
<211> 7  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 137

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr  
1 5

<210> 138  
<211> 17  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 138

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15

Gly

<210> 139  
 <211> 17  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> CDR

<400> 139

Arg Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15

Gly

<210> 140  
 <211> 30  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Каркасная область

<400> 140

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr  
 20 25 30

<210> 141  
 <211> 30  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Каркасная область

<400> 141

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser  
 20 25 30

<210> 142  
<211> 30  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Каркасная область

<400> 142

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1					5				10				15		

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Ser
				20				25				30	

<210> 143  
<211> 30  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Каркасная область

<400> 143

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1					5				10				15		

Thr	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Val	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr
				20				25				30	

<210> 144  
<211> 30  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Каркасная область

<400> 144

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1					5				10				15		

Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr
				20				25				30	

<210> 145  
<211> 30  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Каркасная область

&lt;400&gt; 145

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10						15

Ser	Leu	Arg	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr		
				20				25						30	

&lt;210&gt; 146

&lt;211&gt; 30

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Каркасная область

&lt;400&gt; 146

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10						15

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr		
				20				25					30		

&lt;210&gt; 147

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Каркасная область

&lt;400&gt; 147

Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly		
1				5					10						

&lt;210&gt; 148

&lt;400&gt; 148

000

&lt;210&gt; 149

&lt;400&gt; 149

000

&lt;210&gt; 150

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Каркасная область

&lt;400&gt; 150

Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly  
 1 5 10

<210> 151  
 <211> 14  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Каркасная область

<400> 151

Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly  
 1 5 10

<210> 152  
 <400> 152  
 000

<210> 153  
 <400> 153  
 000

<210> 154  
 <211> 32  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Каркасная область

<400> 154

Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu  
 1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg  
 20 25 30

<210> 155  
 <211> 32  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Каркасная область

<400> 155

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu  
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg  
 20 25 30

<210> 156  
<211> 32  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Каркасная область

<400> 156

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu  
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg  
20 25 30

<210> 157  
<211> 32  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Каркасная область

<400> 157

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu  
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr  
20 25 30

<210> 158  
<211> 32  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Каркасная область

<400> 158

Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln  
1 5 10 15

Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg  
20 25 30

<210> 159  
<211> 32  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Каркасная область

&lt;400&gt; 159

His	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	

Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg
			20					25					30		

&lt;210&gt; 160

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Каркасная область

&lt;400&gt; 160

Arg	Phe	Val	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Val	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	

Ile	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg
			20					25					30		

&lt;210&gt; 161

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Каркасная область

&lt;400&gt; 161

Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
1				5				10		

&lt;210&gt; 162

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Каркасная область

&lt;400&gt; 162

Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
1				5				10		

&lt;210&gt; 163

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

<220>  
<223> Каркасная область

<400> 163

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
1 5 10

<210> 164  
<400> 164  
000

<210> 165  
<400> 165  
000

<210> 166  
<400> 166  
000

<210> 167  
<400> 167  
000

<210> 168  
<211> 11  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Каркасная область

<400> 168

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
1 5 10

<210> 169  
<211> 11  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Каркасная область

<400> 169

Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
1 5 10

<210> 170  
<211> 23  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Каркасная область

&lt;400&gt; 170

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

Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys
				20		

&lt;210&gt; 171

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Каркасная область

&lt;400&gt; 171

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5						10				15	

Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys
				20		

&lt;210&gt; 172

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Каркасная область

&lt;400&gt; 172

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

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys
				20		

&lt;210&gt; 173

&lt;400&gt; 173

000

&lt;210&gt; 174

&lt;400&gt; 174

000

&lt;210&gt; 175

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Каркасная область

&lt;400&gt; 175

Asn	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ala	Met	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys  
20

&lt;210&gt; 176

&lt;400&gt; 176

000

&lt;210&gt; 177

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Каркасная область

&lt;400&gt; 177

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys  
20

&lt;210&gt; 178

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Каркасная область

&lt;400&gt; 178

Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys  
20

&lt;210&gt; 179

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Каркасная область

&lt;400&gt; 179

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys  
20

&lt;210&gt; 180

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Каркасная область

&lt;400&gt; 180

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys  
20

&lt;210&gt; 181

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Каркасная область

&lt;400&gt; 181

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys  
20

&lt;210&gt; 182

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Каркасная область

&lt;400&gt; 182

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	
1				5							10			15	

&lt;210&gt; 183

<400> 183  
000

<210> 184  
<211> 15  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Каркасная область

<400> 184

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
1 5 10 15

<210> 185  
<211> 15  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Каркасная область

<400> 185

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
1 5 10 15

<210> 186  
<211> 15  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Каркасная область

<400> 186

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr  
1 5 10 15

<210> 187  
<211> 15  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Каркасная область

<400> 187

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys His Leu Ile Tyr  
1 5 10 15

<210> 188  
<211> 15

<212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Каркасная область

<400> 188

Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Ser	Leu	Ile	Tyr
1				5					10				15	

<210> 189  
 <400> 189  
 000

<210> 190  
 <400> 190  
 000

<210> 191  
 <211> 15  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Каркасная область

<400> 191

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Ala	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Phe	Ile	Tyr
1				5					10			15		

<210> 192  
 <400> 192  
 000

<210> 193  
 <400> 193  
 000

<210> 194  
 <211> 32  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Каркасная область

<400> 194

Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr
1				5				10				15			

Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					20			25				30			

<210> 195  
 <211> 32  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Каркасная область

<400> 195

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys  
 20 25 30

<210> 196  
 <211> 32  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Каркасная область

<400> 196

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys  
 20 25 30

<210> 197  
 <211> 32  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Каркасная область

<400> 197

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys  
 20 25 30

<210> 198  
 <211> 32  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Каркасная область

&lt;400&gt; 198

Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr
1					5				10						15

Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
					20			25						30	

&lt;210&gt; 199

&lt;400&gt; 199

000

&lt;210&gt; 200

&lt;400&gt; 200

000

&lt;210&gt; 201

&lt;400&gt; 201

000

&lt;210&gt; 202

&lt;400&gt; 202

000

&lt;210&gt; 203

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Каркасная область

&lt;400&gt; 203

Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr
1					5				10						15

Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
					20			25						30	

&lt;210&gt; 204

&lt;400&gt; 204

000

&lt;210&gt; 205

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Каркасная область

&lt;400&gt; 205

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr  
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys  
 20 25 30

<210> 206  
 <211> 10  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Каркасная область

<400> 206

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 1 5 10

<210> 207  
 <211> 10  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Каркасная область

<400> 207

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 1 5 10

<210> 208  
 <211> 10  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Каркасная область

<400> 208

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 1 5 10

<210> 209  
 <211> 10  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Каркасная область

<400> 209

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
1 5 10

<210> 210  
<211> 10  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Каркасная область

<400> 210

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
1 5 10

<210> 211  
<211> 7  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 211

Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr  
1 5

<210> 212  
<211> 7  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 212

Ser Val Gly Pro Phe Asp Tyr  
1 5

<210> 213  
<211> 7  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 213

Ser Val Gly Pro Met Asp Val  
1 5

<210> 214

<211> 7  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 214

Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser  
1 5

<210> 215  
<211> 7  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 215

Ser Val Gly Pro Phe Asp Pro  
1 5

<210> 216  
<211> 7  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 216

Ser Val Gly Pro Phe Gln His  
1 5

<210> 217  
<211> 7  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> CDR

<400> 217

Ser Val Gly Pro Phe Asp Val  
1 5

<210> 218  
<211> 7  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>

&lt;223&gt; CDR

&lt;400&gt; 218

Ser Val Gly Pro Phe Asp Ile  
 1 5

&lt;210&gt; 219

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; CDR

&lt;400&gt; 219

Ser Val Gly Pro Phe Asp Leu  
 1 5

&lt;210&gt; 220

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; CDR

&lt;400&gt; 220

Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr  
 1 5

&lt;210&gt; 221

&lt;211&gt; 1530

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 221

aagcttgccg ccatggaaagc cccagctcag cttctttcc tcctgtact ctggctccca 60

gataccaccg gagaggtgca gctggcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccgagag 120

tctctgaaga tttcctgtaa gggctccgt tactcattca ctggctacaa tatgaactgg 180

gtgcgccaga tgcccgaa aggccctcgag tggatggca atattgatcc ttattatgg 240

ggtaacctt acaaccggaa gttcaagggc caggtcaacta tctccggca caagtccatc 300

agcacccgcct acctgcaatg gagcagcctg aaggcctcg acaccgcct gtattactgt 360

gcacgctcag tcggcccttt cgactcctgg ggccagggca ccctggcac tgtctccct 420

gggggtggag gctctgggtgg cggtggtct ggcggaggtg gatccgggtgg cggcggatct 480

## RU 2531754 C2

ggcgaaaaat	tgtgttgaca	cagtctccag	ccaccctgtc	tttgcattca	540
ggcgaaagag	ccaccctctc	ctgcccggca	agtggaaaatg	tttacagcta	600
taccaacaga	aacctggcca	ggctcctagg	ctccatctatct	atttgc当地 aaccttagca	660
gaaggaattc	cagccagggtt	cagtggcagt	ggctccggga	cagacttcac	720
agcagcctag	agcctgaaga	ttttgcagtt	tattactgtc	aacatcattc	780
tggacattcg	gccaaaggac	caaggtggaa	atcaaagggtg	atcaggagcc	840
gacaaaactc	acacatctcc	accgtgcccc	gcacctgaac	tcctgggtgg	900
ttccttttcc	ccccaaaacc	caaggacacc	ctcatgatct	cccgaccccc	960
tgcgtgggtgg	tggacgtgag	ccacgaagac	cctgagggtca	agttcaactg	1020
ggcgtggagg	tgcataatgc	caagacaaag	ccgcggggagg	agcagtacaa	1080
cgtgtggtca	gcgtcctcac	cgtcctgcac	caggactggc	tgaatggcaa	1140
tgcagggtct	ccaacaaagc	cctcccagcc	cccatcgaga	aaaccatctc	1200
ggcagcccc	gagaaccaca	ggtgtacacc	ctgccccat	cccggtatga	1260
aaccaggta	gcctgacctg	cctggtcaaa	ggcttctatc	caagcgacat	1320
tgggagagca	atgggcagcc	ggagaacaac	tacaagacca	cgcctccgt	1380
gacggctcct	tcttcctcta	cagcaagctc	accgtggaca	agagcaggtg	1440
aacgtttct	catgctccgt	gatgcatgag	gctctgcaca	accactacac	1500
ctctccctgt	ctccggtaa	atgatctaga			1530

&lt;210&gt; 222

&lt;211&gt; 503

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 222

Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10				15		

Asp	Thr	Thr	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys
					20			25				30			

Lys	Pro	Gly	Glu	Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser
						35		40			45				

Phe	Thr	Gly	Tyr	Asn	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly
					50			55			60				

## RU 2531754 C2

Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr  
65 70 75 80

Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile  
85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala  
100 105 110

Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln  
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
145 150 155 160

Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro  
165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser  
180 185 190

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
195 200 205

Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser  
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu  
225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro  
245 250 255

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Asp Gln Glu  
260 265 270

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
275 280 285

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
290 295 300

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 305                   310                   315                   320

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 325                   330                   335

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 340                   345                   350

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 355                   360                   365

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 370                   375                   380

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 385                   390                   395                   400

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys  
 405                   410                   415

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 420                   425                   430

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 435                   440                   445

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 450                   455                   460

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 465                   470                   475                   480

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 485                   490                   495

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 500

<210> 223

<211> 23

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Линкерная последовательность

<400> 223

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser  
 1 5 10 15  
 Val Ile Ile Ala Arg Gly Val  
 20

<210> 224  
 <211> 20  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Линкерная последовательность

<400> 224  
 Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15  
 Asp Thr Thr Gly  
 20

<210> 225  
 <211> 16  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Линкерная последовательность

<400> 225  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ser  
 1 5 10 15

<210> 226  
 <211> 16  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Линкерная последовательность

<400> 226  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser  
 1 5 10 15

<210> 227  
 <211> 16  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Линкерная последовательность

<400> 227  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser  
 1 5 10 15

<210> 228

<211> 16  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Линкерная последовательность

<400> 228  
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly  
1                   5   10   15

<210> 229  
<211> 25  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Линкерная последовательность

<400> 229  
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
1                   5   10   15  
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
                     20   25

<210> 230  
<211> 5  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная последовательность

<400> 230  
Cys Pro Pro Cys Pro  
1                   5

<210> 231  
<211> 16  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная последовательность

<400> 231  
Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro  
1                   5   10   15

<210> 232  
<211> 17  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная последовательность

<400> 232  
 Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys  
 1 5 10 15  
 Pro

<210> 233  
 <211> 17  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Шарнирная последовательность

<400> 233  
 Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys  
 1 5 10 15  
 Pro

<210> 234  
 <211> 18  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Шарнирная последовательность

<400> 234  
 Gly Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro  
 1 5 10 15  
 Cys Pro

<210> 235  
 <211> 18  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Шарнирная последовательность

<400> 235  
 Gly Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro  
 1 5 10 15  
 Cys Pro

<210> 236  
 <211> 107  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> вариабельный домен легкой цепи

<400> 236

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val  
 35 40 45  
 Ser Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Thr Glu Leu Glu Ile Lys  
 100 105

&lt;210&gt; 237

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; вариабельный домен легкой цепи

&lt;400&gt; 237

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

&lt;210&gt; 238

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; вариабельный домен легкой цепи

&lt;400&gt; 238

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp  
                   85                         90                         95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
                   100                     105

<210> 239  
 <211> 107  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> вариабельный домен легкой цепи

<400> 239  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
     1                  5                 10                 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Asn Val Tyr Ser Tyr  
     20                 25             30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
     35                 40             45  
 Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
     50                 55             60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
     65                 70             75                 80  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp  
     85                 90             95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
     100                 105

<210> 240  
 <211> 107  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> вариабельный домен легкой цепи

<400> 240  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
     1                  5                 10                 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Ser Val Tyr Ser Tyr  
     20                 25             30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
     35                 40             45  
 Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
     50                 55             60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
     65                 70             75                 80  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp  
     85                 90             95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
     100                 105

<210> 241  
 <211> 116  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; вариабельный домен тяжелой цепи

&lt;400&gt; 241

Ala	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Ser	Glu	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10						15
Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr
			20					25						30	
Asn	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Asn	Asn	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile
			35				40							45	
Gly	Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe
			50				55						60		
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
	65				70				75						80
Met	Gln	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85				90						95
Ala	Arg	Ser	Val	Gly	Pro	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val
					100				105						110
Thr	Val	Ser	Ser												
				115											

&lt;210&gt; 242

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; вариабельный домен тяжелой цепи

&lt;400&gt; 242

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10						15
Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr
			20					25						30	
Asn	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
			35				40							45	
Gly	Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe
	50						55						60		
Lys	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
	65				70				75						80
Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys
					85				90						95
Ala	Arg	Ser	Val	Gly	Pro	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
					100				105						110
Thr	Val	Ser	Ser												
				115											

&lt;210&gt; 243

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; вариабельный домен тяжелой цепи

&lt;400&gt; 243

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10						15
Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr

20	25	30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe		
50	55	60
Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val		
100	105	110
Thr Val Ser Ser		
115		

&lt;210&gt; 244

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; вариабельный домен тяжелой цепи

&lt;400&gt; 244

1	5	10	15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr			
20	25	30	
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe			
50	55	60	
Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val			
100	105	110	
Thr Val Ser Ser			
115			

&lt;210&gt; 245

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; вариабельный домен тяжелой цепи

&lt;400&gt; 245

1	5	10	15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr			
20	25	30	
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe			
50	55	60	
Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
                   85                  90                  95  
 Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
                   100              105                  110  
 Thr Val Ser Ser  
                   115

<210> 246  
<211> 217  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> домены CH2 and CH3 IgG1 человека

<400> 246  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
     1                  5                  10                  15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
     20                  25                  30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
     35                  40                  45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
     50                  55                  60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
     65                  70                  75                  80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
     85                  90                  95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
     100                105                110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
     115                120                125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
     130                135                140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
     145                150                155                160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
     165                170                175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
     180                185                190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
     195                200                205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
     210                215

<210> 247  
<211> 473  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 247  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
     1                  5                  10                  15  
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr  
     20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val  
     35                        40                        45  
 Ser Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
     50                        55                        60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
     65                        70                        75                        80  
 Glu Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp  
     85                        90                        95  
 Thr Phe Gly Gly Thr Glu Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser  
     100                       105                       110  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Ala Val Gln Leu Gln  
     115                       120                       125  
 Gln Ser Gly Pro Glu Ser Glu Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser  
     130                       135                       140  
 Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val  
     145                       150                       155                       160  
 Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro  
     165                       170                       175  
 Tyr Tyr Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr  
     180                       185                       190  
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Lys Ser  
     195                       200                       205  
 Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly  
     210                       215                       220  
 Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Asp  
     225                       230                       235                       240  
 Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro  
     245                       250                       255  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
     260                       265                       270  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
     275                       280                       285  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
     290                       295                       300  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
     305                       310                       315                       320  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
     325                       330                       335  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
     340                       345                       350  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
     355                       360                       365  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
     370                       375                       380  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
     385                       390                       395                       400  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
     405                       410                       415  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
     420                       425                       430  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
     435                       440                       445  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
     450                       455                       460  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
     465                       470

&lt;210&gt; 248

&lt;211&gt; 473

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 248

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1					5					10					15
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Glu	Asn	Val	Tyr	Ser	Tyr
								20		25					30
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
										35		40			45
Tyr	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
									50		55				60
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
									65		70		75		80
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser	Asp	Asn	Pro	Trp
									85		90				95
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	
									100		105				110
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Thr	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val
									115		120				125
Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Ser	Leu	Lys	Ile	Ser
									130		135				140
Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr	Asn	Met	Asn	Trp	Val
									145		150		155		160
Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Asn	Ile	Asp	Pro
									165		170				175
Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe	Lys	Gly	Gln	Val	Thr
									180		185				190
Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Trp	Ser	Ser
									195		200				205
Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Val	Gly
									210		215				220
Pro	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Asp
									225		230		235		240
Gln	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	Pro	Cys	Pro
									245		250				255
Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
									260		265				270
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
									275		280				285
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
									290		295				300
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
									305		310		315		320
Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
									325		330				335
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
									340		345				350
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
									355		360				365
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu
									370		375				380
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
									385		390		395		400
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
									405		410				415
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu
									420		425				430

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
                  435                 440                 445  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                  450                 455                 460  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                  465                 470

<210> 249  
 <211> 473  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 249  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
     1              5                 10                 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr  
     20             25                 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
     35             40                 45  
 Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
     50             55                 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
     65             70                 75                 80  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp  
     85             90                 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser  
     100            105                110  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val  
     115            120                125  
 Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser  
     130            135                140  
 Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val  
     145            150                155                160  
 Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro  
     165            170                175  
 Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr  
     180            185                190  
 Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser  
     195            200                205  
 Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly  
     210            215                220  
 Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp  
     225            230                235                240  
 Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro  
     245            250                255  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
     260            265                270  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
     275            280                285  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
     290            295                300  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
     305            310                315                320  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
     325            330                335  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
     340            345                350

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                  355                 360                 365  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                  370                 375                 380  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                  385                 390                 395                 400  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
                  405                 410                 415  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                  420                 425                 430  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
                  435                 440                 445  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                  450                 455                 460  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                  465                 470

&lt;210&gt; 250

&lt;211&gt; 473

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 250

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 275 280 285  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 290 295 300  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 305 310 315 320  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 325 330 335  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 340 345 350  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 355 360 365  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 370 375 380  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 385 390 395 400  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 405 410 415  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 420 425 430  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 435 440 445  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 450 455 460  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465 470

&lt;210&gt; 251

&lt;211&gt; 480

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 251

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

Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp
							195		200					205	
Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr
							210		215					220	
Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser	Asp	Asn	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
							225		230					235	
Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr
							245			250				255	
His	Thr	Ser	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser
							260		265					270	
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
							275		280					285	
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
							290		295					300	
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
							305		310					315	
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
							325			330				335	
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
							340		345					350	
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
							355		360					365	
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
							370		375					380	
Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
							385		390					395	
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
							405			410				415	
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
							420		425					430	
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
							435		440					445	
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala
							450		455					460	
Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys
							465		470					475	
															480

&lt;210&gt; 252

&lt;211&gt; 472

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 252

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1			5						10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Glu	Asn	Val	Tyr	Ser	Tyr
							20		25					30	
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
							35		40					45	
Tyr	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
							50		55					60	
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
							65		70					80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser	Asp	Asn	Pro	Trp
							85		90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	
							100		105					110	

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Ala Val Gln Leu Gln  
     115                 120                 125  
 Gln Ser Gly Pro Glu Ser Glu Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser  
     130                 135                 140  
 Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val  
     145                 150                 155                 160  
 Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro  
     165                 170                 175  
 Tyr Tyr Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr  
     180                 185                 190  
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Lys Ser  
     195                 200                 205  
 Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly  
     210                 215                 220  
 Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser  
     225                 230                 235                 240  
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala  
     245                 250                 255  
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
     260                 265                 270  
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
     275                 280                 285  
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val  
     290                 295                 300  
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
     305                 310                 315                 320  
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
     325                 330                 335  
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
     340                 345                 350  
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
     355                 360                 365  
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr  
     370                 375                 380  
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
     385                 390                 395                 400  
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
     405                 410                 415  
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
     420                 425                 430  
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
     435                 440                 445  
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
     450                 455                 460  
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
     465                 470

<210> 253  
 <211> 483  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 253  
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
     1              5              10              15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr  
     20             25              30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
     35                        40                        45  
 Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe  
     50                        55                        60  
 Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
     65                        70                        75                        80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
     85                        90                        95  
 Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
     100                       105                       110  
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
     115                       120                       125  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val  
     130                       135                       140  
 Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala  
     145                       150                       155                       160  
 Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp  
     165                       170                       175  
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala  
     180                       185                       190  
 Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
     195                       200                       205  
 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe  
     210                       215                       220  
 Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly  
     225                       230                       235                       240  
 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser  
     245                       250                       255  
 Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
     260                       265                       270  
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
     275                       280                       285  
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
     290                       295                       300  
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
     305                       310                       315                       320  
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
     325                       330                       335  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
     340                       345                       350  
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
     355                       360                       365  
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
     370                       375                       380  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
     385                       390                       395                       400  
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
     405                       410                       415  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
     420                       425                       430  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
     435                       440                       445  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
     450                       455                       460  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
     465                       470                       475                       480  
 Pro Gly Lys

&lt;211&gt; 473

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Белок, специфически связывающийся с CD37

&lt;400&gt; 254

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1					5					10					15
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Asn	Val	Tyr	Ser	Tyr
							20		25						30
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
						35		40							45
Tyr	Phe	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
						50		55							60
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
						65		70		75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Ser	Asp	Asn	Pro	Trp
						85			90						95
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	
						100		105							110
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Thr	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	
						115		120							125
Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Ser	Leu	Lys	Ile	Ser
						130		135							140
Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr	Asn	Met	Asn	Trp	Val
						145		150		155					160
Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Asn	Ile	Asp	Pro
						165			170						175
Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe	Lys	Gly	Gln	Val	Thr
						180		185							190
Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Trp	Ser	Ser
						195		200							205
Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Val	Gly
						210		215							220
Pro	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Asp
						225		230		235					240
Gln	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	Pro	Cys	Pro
						245			250						255
Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
						260		265							270
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
						275		280							285
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
						290		295							300
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
						305		310			315				320
Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
						325			330						335
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
						340		345							350
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
						355			360						365
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu
						370		375							380
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
						385		390			395				400
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
						405			410						415
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu

420	425	430
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val		
435	440	445
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
450	455	460
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
465	470	

&lt;210&gt; 255

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Шарнирная область

&lt;400&gt; 255

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro		
1	5	10
		15

&lt;210&gt; 256

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Шарнирная область

&lt;400&gt; 256

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser		
1	5	10
		15

&lt;210&gt; 257

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Шарнирная область

&lt;400&gt; 257

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro		
1	5	10
		15

&lt;210&gt; 258

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Шарнирная область

&lt;400&gt; 258

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro		
1	5	10
		15

<210> 259  
<211> 15  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 259  
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Ser Pro  
1 5 10 15

<210> 260  
<211> 15  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 260  
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Cys Pro  
1 5 10 15

<210> 261  
<211> 15  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Шарнирная область

<400> 261  
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Ser Pro  
1 5 10 15

<210> 262  
<211> 493  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 262  
Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15  
Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
20 25 30  
Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn  
35 40 45  
Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
50 55 60  
Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala  
65 70 75 80  
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
85 90 95

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser  
 100 105 110  
 Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly  
 115 120 125  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Glu  
 130 135 140  
 Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser  
 145 150 155 160  
 Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Asn  
 165 170 175  
 Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly  
 180 185 190  
 Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
 195 200 205  
 Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu  
 210 215 220  
 Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
 225 230 235 240  
 Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr  
 245 250 255  
 Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser  
 260 265 270  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 275 280 285  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 290 295 300  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 305 310 315 320  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 325 330 335  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 340 345 350  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 355 360 365  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 370 375 380  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 385 390 395 400  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 405 410 415  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 420 425 430  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 435 440 445  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 450 455 460  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 465 470 475 480  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490

&lt;210&gt; 263

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 263

Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
1		5					10		

<210> 264  
<211> 4  
<212> Белок  
<213> Homo sapiens

<400> 264  
Cys Pro Pro Cys  
1

<210> 265  
<211> 4  
<212> Белок  
<213> Homo sapiens

<400> 265  
Gly Thr Cys Tyr  
1

<210> 266  
<211> 473  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 266  
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
1 5 10 15  
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr  
20 25 30  
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
35 40 45  
Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
65 70 75 80  
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp  
85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser  
100 105 110  
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val  
115 120 125  
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser  
130 135 140  
Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val  
145 150 155 160  
Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro  
165 170 175  
Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr  
180 185 190  
Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser  
195 200 205  
Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly  
210 215 220  
Pro Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp  
225 230 235 240  
Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro  
245 250 255

Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr  
 180 185 190  
 Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser  
 195 200 205  
 Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly  
 210 215 220  
 Pro Met Glu His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp  
 225 230 235 240  
 Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro  
 245 250 255  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 260 265 270  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 275 280 285  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 290 295 300  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 305 310 315 320  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 325 330 335  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 340 345 350  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 355 360 365  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 370 375 380  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Phe Tyr Pro  
 385 390 395 400  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 405 410 415  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 420 425 430  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 435 440 445  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 450 455 460  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465 470

<210> 268  
 <211> 473  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 268  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser  
           100                 105                 110  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val  
           115                 120                 125  
 Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser  
           130                 135                 140  
 Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val  
           145                 150                 155                 160  
 Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro  
           165                 170                 175  
 Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr  
           180                 185                 190  
 Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser  
           195                 200                 205  
 Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly  
           210                 215                 220  
 Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Asp  
           225                 230                 235                 240  
 Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro  
           245                 250                 255  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
           260                 265                 270  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
           275                 280                 285  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
           290                 295                 300  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
           305                 310                 315                 320  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
           325                 330                 335  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
           340                 345                 350  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
           355                 360                 365  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
           370                 375                 380  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
           385                 390                 395                 400  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
           405                 410                 415  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
           420                 425                 430  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
           435                 440                 445  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
           450                 455                 460  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
           465                 470

<210> 269

<211> 473

<212> Бепок

### <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 269

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr  
                   20                 25                 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
                   35                 40                 45  
 Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
                   50                 55                 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
                   65                 70                 75                 80  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp  
                   85                 90                 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser  
                   100                105                110  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val  
                   115                120                125  
 Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser  
                   130                135                140  
 Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val  
                   145                150                155                160  
 Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro  
                   165                170                175  
 Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr  
                   180                185                190  
 Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser  
                   195                200                205  
 Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly  
                   210                215                220  
 Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Asp  
                   225                230                235                240  
 Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro  
                   245                250                255  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
                   260                265                270  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   275                280                285  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   290                295                300  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                   305                310                315                320  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
                   325                330                335  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   340                345                350  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   355                360                365  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
                   370                375                380  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   385                390                395                400  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
                   405                410                415  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   420                425                430  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
                   435                440                445  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   450                455                460  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   465                470

&lt;210&gt; 270

&lt;211&gt; 116

<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Консенсусная последовательность тяжелой цепи

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 1, 16  
<223> Xaa = Ala или Glu

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 5  
<223> Xaa = Gln или Val

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 9  
<223> Xaa = Pro или Ala

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 11  
<223> Xaa = Ser или Val

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 12  
<223> Xaa = Glu или Lys

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 18  
<223> Xaa = Val или Leu

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 24  
<223> Xaa = Ala или Gly

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 38  
<223> Xaa = Lys или Arg

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 40  
<223> Xaa = Asn или Met

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 41  
<223> Xaa = Asn или Pro

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 44  
<223> Xaa = Ser или Gly

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 48  
<223> Xaa = Ile или Met

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 67  
<223> Xaa = Lys или Gln

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 68, 72  
<223> Xaa = Ala или Val

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 70  
<223> Xaa = Leu или Ile

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 71, 91  
<223> Xaa = Thr или Ser

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 76  
<223> Xaa = Ser или Ile

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 81  
<223> Xaa = Met или Leu

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 83  
<223> Xaa = Leu или Trp

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 84  
<223> Xaa = Lys или Ser

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 87  
<223> Xaa = Thr или Lys

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 88  
<223> Xaa = Ser или Ala

<220>  
<221> ВАРИАНТ  
<222> 89  
<223> Xaa = Glu или Ser

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> 93

<223> Xaa = Val или Met

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> 103

<223> Xaa = Met или Phe

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> 105

<223> Xaa = Tyr или Ser

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> 111

<223> Xaa = Ser или Leu

<400> 270

Xaa	Val	Gln	Leu	Xaa	Gln	Ser	Gly	Xaa	Glu	Xaa	Xaa	Lys	Pro	Gly	Xaa
1				5					10				15		

Ser	Xaa	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Xaa	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr
			20					25					30		

Asn	Met	Asn	Trp	Val	Xaa	Gln	Xaa	Xaa	Gly	Lys	Xaa	Leu	Glu	Trp	Xaa
				35				40				45			

Gly	Asn	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Arg	Lys	Phe
				50			55				60				

Lys	Gly	Xaa	Xaa	Thr	Xaa	Xaa	Asp	Lys	Ser	Xaa	Ser	Thr	Ala	Tyr
65				70				75				80		

Xaa	Gln	Xaa	Xaa	Ser	Leu	Xaa	Xaa	Asp	Xaa	Ala	Xaa	Tyr	Tyr	Cys
				85				90			95			

Ala	Arg	Ser	Val	Gly	Pro	Xaa	Asp	Xaa	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Xaa	Val
				100				105			110				

Thr Val Ser Ser

115

<210> 271

<211> 107

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Консенсусная последовательность легкой цепи

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> 1

<223> Xaa = Asp или Glu

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> 3

<223> Xaa = Gln или Val

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> 4

<223> Xaa = Met или Leu

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 13  
 <223> Xaa = Ala или Leu

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 15  
 <223> Xaa = Val или Pro

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 18  
 <223> Xaa = Thr или Arg

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 19  
 <223> Xaa = Val или Ala

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 21  
 <223> Xaa = Ile или Leu

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 22, 72  
 <223> Xaa = Thr или Ser

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 25  
 <223> Xaa = Thr или Ala

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 40  
 <223> Xaa = Gln или Pro

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 42  
 <223> Xaa = Lys или Gln

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 43, 60  
 <223> Xaa = Ser или Ala

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 45  
 <223> Xaa = Gln или Arg

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 48, 58  
 <223> Xaa = Val или Ile

<220>

<221> ВАРИАНТ  
 <222> 49  
 <223> Xaa = Ser или Tyr

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 70  
 <223> Xaa = Gln или Asp

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 74  
 <223> Xaa = Lys или Thr

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 79  
 <223> Xaa = Gln или Glu

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 83  
 <223> Xaa = Ser или Phe

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 84  
 <223> Xaa = Gly или Ala

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 85  
 <223> Xaa = Ser или Val

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 87  
 <223> Xaa = Phe или Tyr

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 100  
 <223> Xaa = Gly или Gln

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 103  
 <223> Xaa = Glu или Lys

<220>  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 104  
 <223> Xaa = Leu или Val

<400> 271  
 Xaa Ile Xaa Xaa Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Xaa Ser Xaa Gly  
   1                     5                     10                     15  
 Glu Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Cys Arg Xaa Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr  
   20                   25                     30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Xaa Gly Xaa Xaa Pro Xaa Leu Leu Xaa  
   35                   40                     45

Xaa Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Xaa Pro Xaa Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Phe Xaa Leu Xaa Ile Ser Ser Leu Xaa Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Xaa Xaa Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 272

<211> 5

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Линкерный пептид

<400> 272

Gly Gly Gly Gly Ser  
 1 5

<210> 273

<211> 10

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Линкерный пептид

<400> 273

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 1 5 10

<210> 274

<211> 15

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Линкерный пептид

<400> 274

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 1 5 10 15

<210> 275

<211> 20

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Линкерный пептид

<400> 275

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser  
 20

<210> 276  
<211> 4  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Линкерный пептид

<400> 276  
Gly Ser Gly Ser  
1

<210> 277  
<211> 6  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Линкерный пептид

<400> 277  
Gly Ser Gly Ser Gly Ser  
1 5

<210> 278  
<211> 8  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Линкерный пептид

<400> 278  
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser  
1 5

<210> 279  
<211> 10  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Линкерный пептид

<400> 279  
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser  
1 5 10

<210> 280  
<211> 6  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Линкерный пептид

<400> 280

Gly Gly Ser Gly Gly Ser  
1 5

<210> 281  
<211> 9  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Линкерный пептид

<400> 281  
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser  
1 5

<210> 282  
<211> 12  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Линкерный пептид

<400> 282  
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser  
1 5 10

<210> 283  
<211> 15  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Линкерный пептид

<400> 283  
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser  
1 5 10 15

<210> 284  
<211> 4  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Линкерный пептид

<400> 284  
Gly Gly Gly Ser  
1

<210> 285  
<211> 8  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Линкерный пептид

&lt;400&gt; 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
1 5

&lt;210&gt; 286

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Линкерный пептид

&lt;400&gt; 286

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser  
1 5 10

&lt;210&gt; 287

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Линкерный пептид

&lt;400&gt; 287

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser  
1 5 10 15

&lt;210&gt; 288

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Линкерный пептид

&lt;400&gt; 288

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser  
1 5 10 15Gly Gly Gly Ser  
20

&lt;210&gt; 289

&lt;211&gt; 6

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Линкерный пептид

&lt;400&gt; 289

Gly Gly Gly Gly Gly Ser  
1 5

<210> 290  
<211> 12  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Линкерный пептид

<400> 290  
Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser  
1 5 10

<210> 291  
<211> 18  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Линкерный пептид

<400> 291  
Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
1 5 10 15  
Gly Ser

<210> 292  
<211> 24  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Линкерный пептид

<400> 292  
Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
1 5 10 15  
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
20

<210> 293  
<211> 30  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Линкерный пептид

<400> 293  
Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
1 5 10 15  
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
20 25 30

Тяжелая цепь

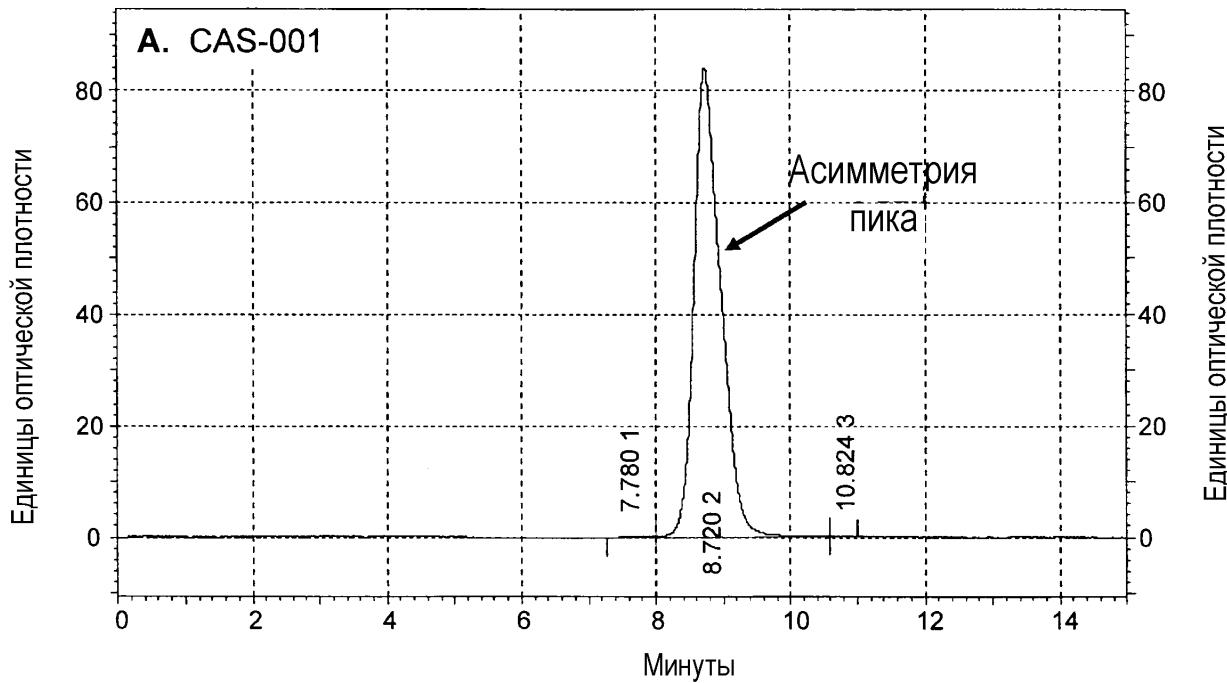
G28-1 CAS-024 Консенсус	.....FR1..... CDR1 .....FR2..... CDR2
	AVQLQQSGPESEKPGASVKISCKASGYSFT GYMMN WVQNNNGKSLEWIG NIDPYYGTTYNRKFKG
	EVQLVQSGAEVKPGESLKISCKGSGYSFT GYMMN WVRQMPGKGLEWMG NIDPYYGTTYNRKFKG
	-VQL-QSG-E--KPG-S-KISCK-SGYSFT GYMMN WV-Q--GK-LEW-G NIDPYYGTTYNRKFKG

G28-1 CAS-024 Консенсус	.....FR3..... CDR3 .....FR4...
	KATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDAVYYCAR SVGPMDY WGQGTSVTVSS
	QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR SVGPFDS WGQGTLTVVSS
	--T---DKS-STAY-Q--SL---D-A-YYCAR SVGP-D- WGQGT-VTVSS

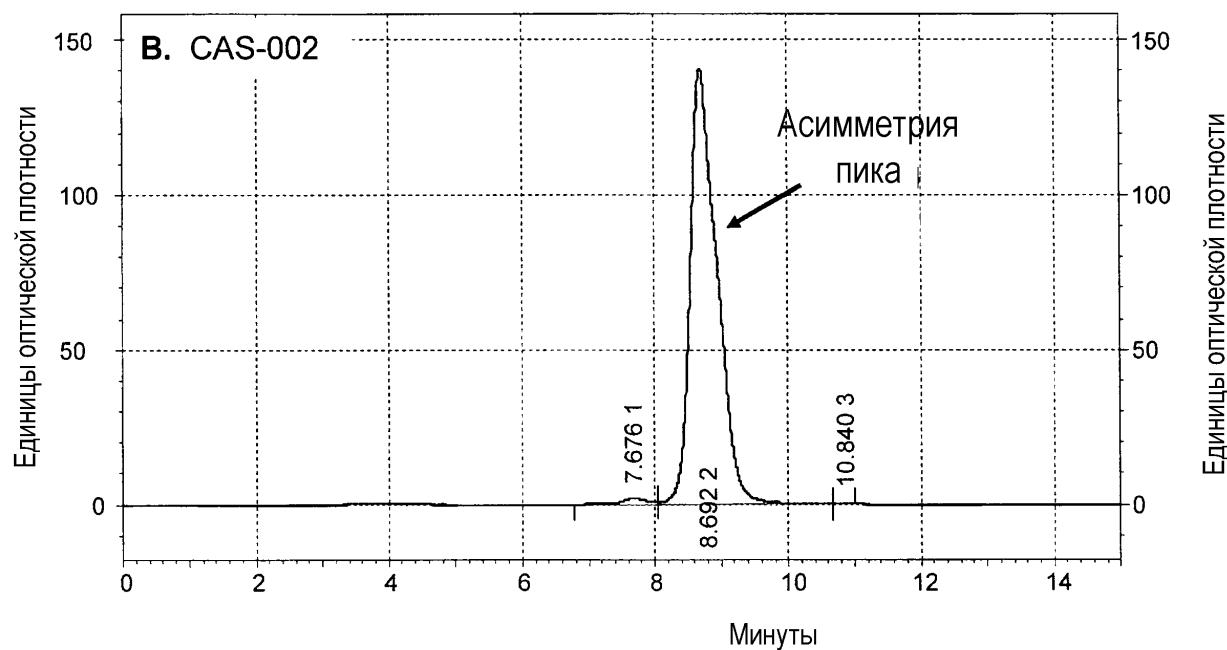
Легкая цепь

G28-1 CAS-024 Консенсус	.....FR1..... CDR1 .....FR2..... CDR2
	DIQMTOQSPASLSAVGETVTITC RTSENVSYLA WYQQKQGKSPQLLVS FAKTLAE
	EIVLTOQSPATLSLSPGERATLSC RASENVSYLA WYQQKPGQAPRLIY FAKTLAE
	-I--TQSPATLS-S-GE--T--C R-SENVSYLA WYQQK-G--P-LL-- FAKTLAE
G28-1 CAS-024 Консенсус	.....FR3..... CDR3 .....FR4...
	GVPSRFSGSQGTQFSLKISSLQPEDSGSYFC QHHSDNPWT FGGGTELEIK
	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC QHHSDNPWT FGQGTKVEIK
	G-P-RFSGSGSGT-F-L-ISSL-PED---Y-C QHHSDNPWT FG-GT--EIK

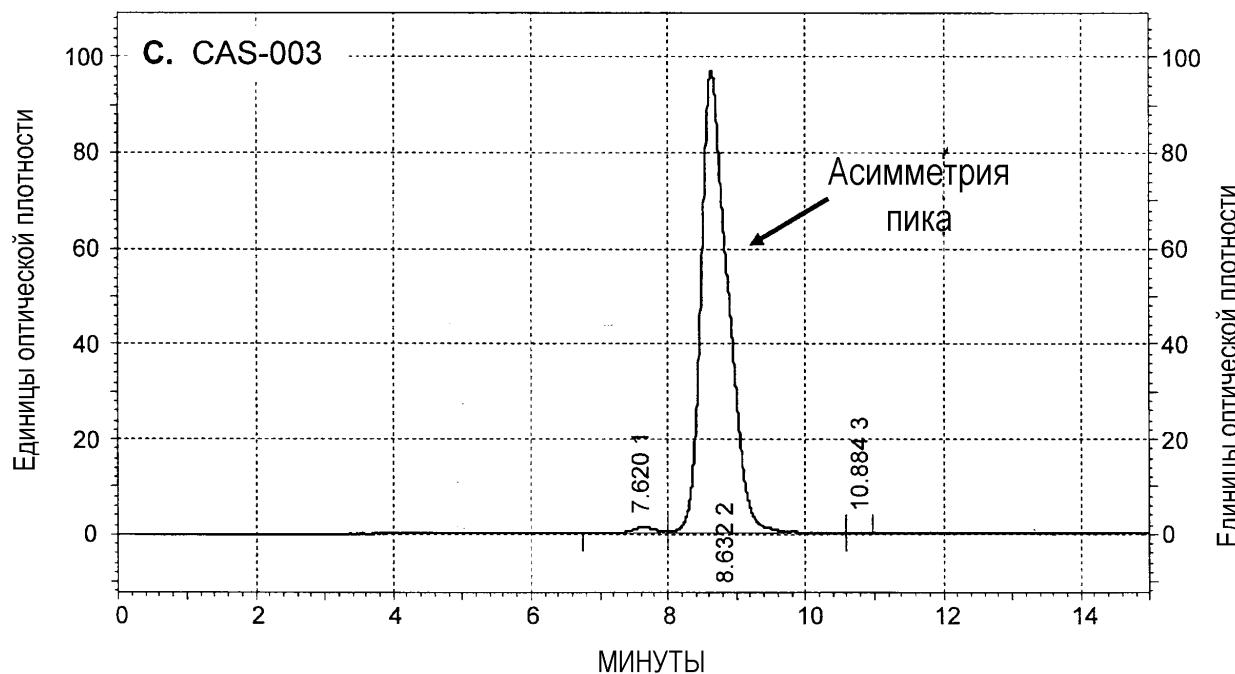
ФИГ.1



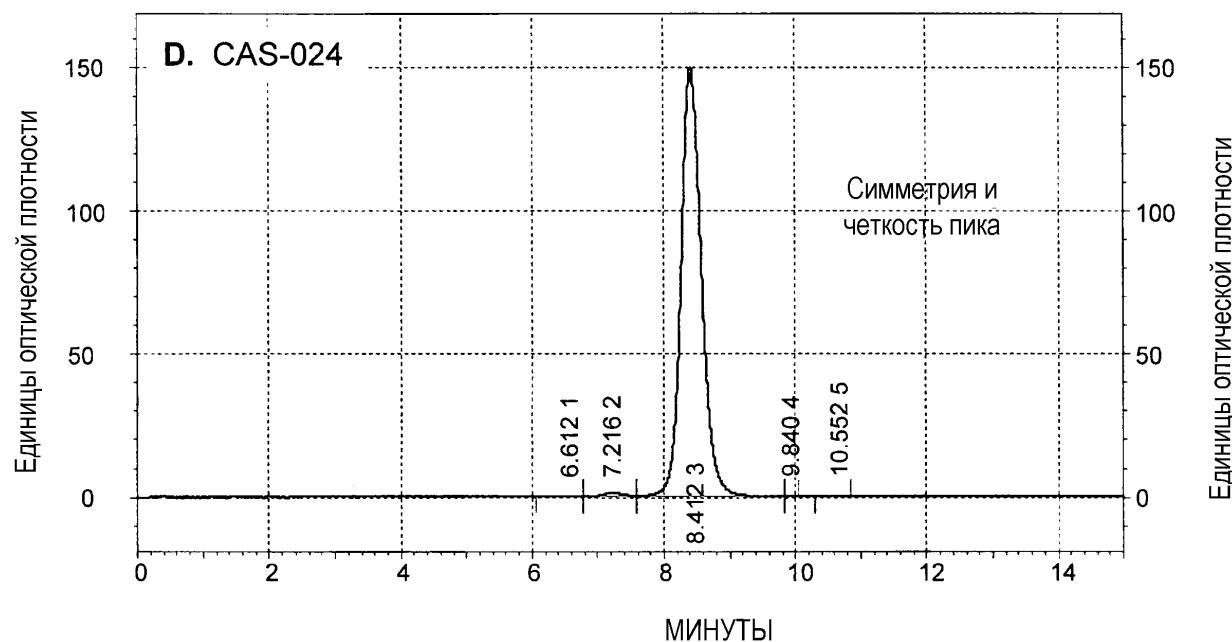
ФИГ.2А



ФИГ.2В

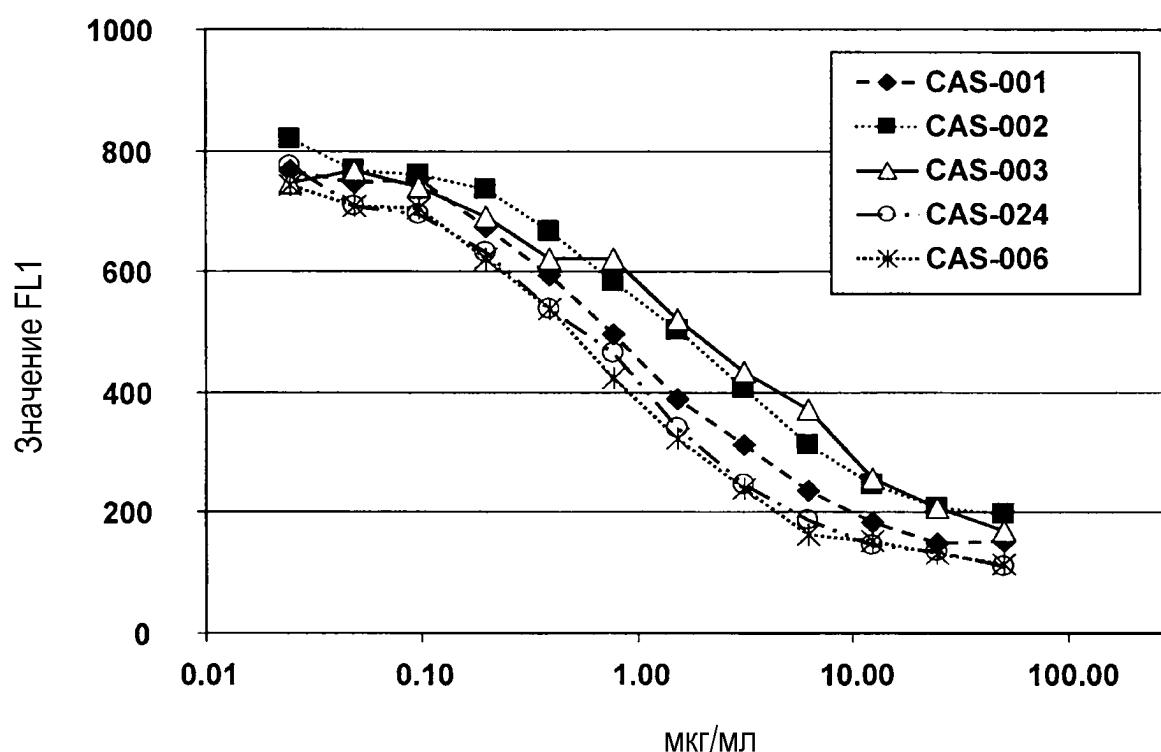


ФИГ.2С



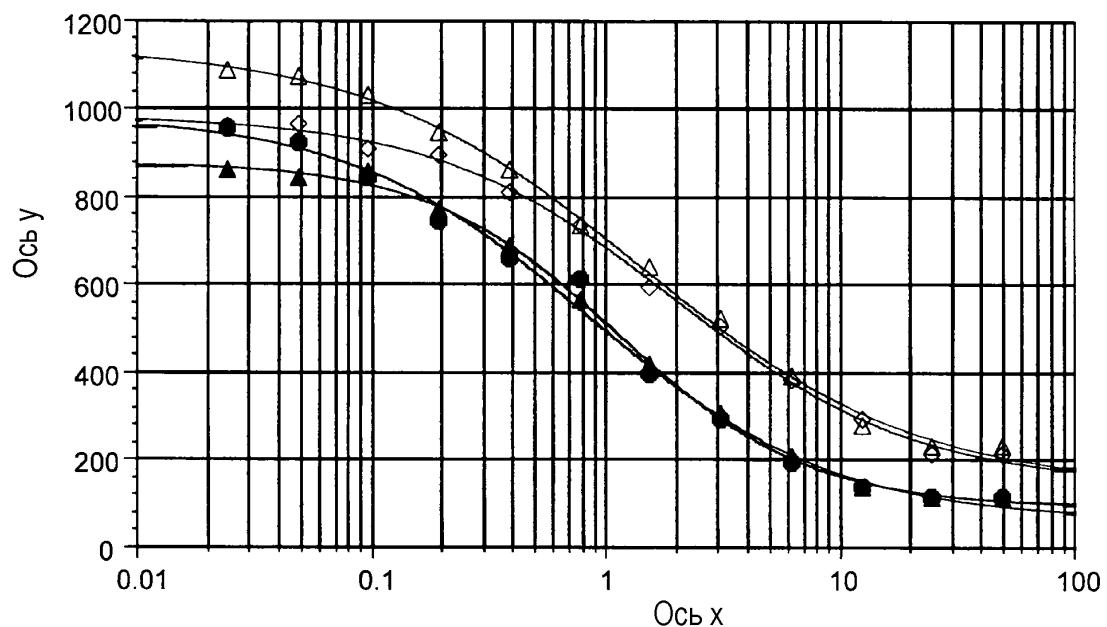
ФИГ.2D

Конкуренция с CAS-006, меченый FMAT Blue



ФИГ.3

## CAS002-CAS003-CAS-024 относительно SMIP-016



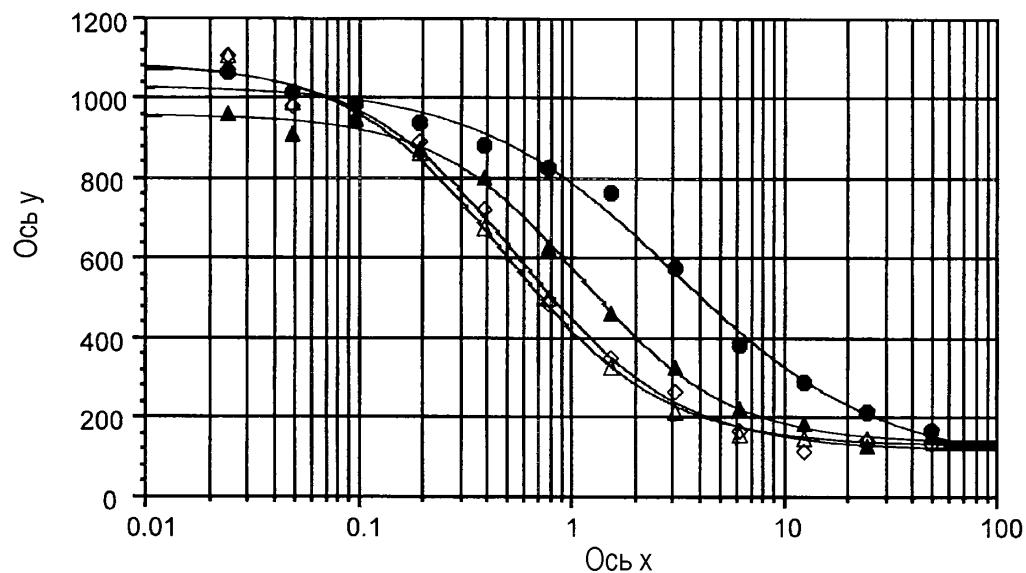
$$4\text{-P Fit: } y = (A - D) / (1 + (x/C)^B) + D:$$

	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>R^2</u>
△ График № 4 (CAS002: концентрация в зависимости от среднего значения)	1.14e+03	0.744	1.44	138	0.998
◊ График № 5 (CAS003: концентрация в зависимости от среднего значения)	984	0.852	2.02	145	0.998
● График № 6 (CAS-024: концентрация в зависимости от среднего значения)	985	0.841	0.868	62.5	0.993
▲ График № 8 (SMIP016: концентрация в зависимости от среднего значения)	879	1.07	1.15	91.6	0.998

Вариант подбора кривой – значение с постоянным весом

ФИГ.4А

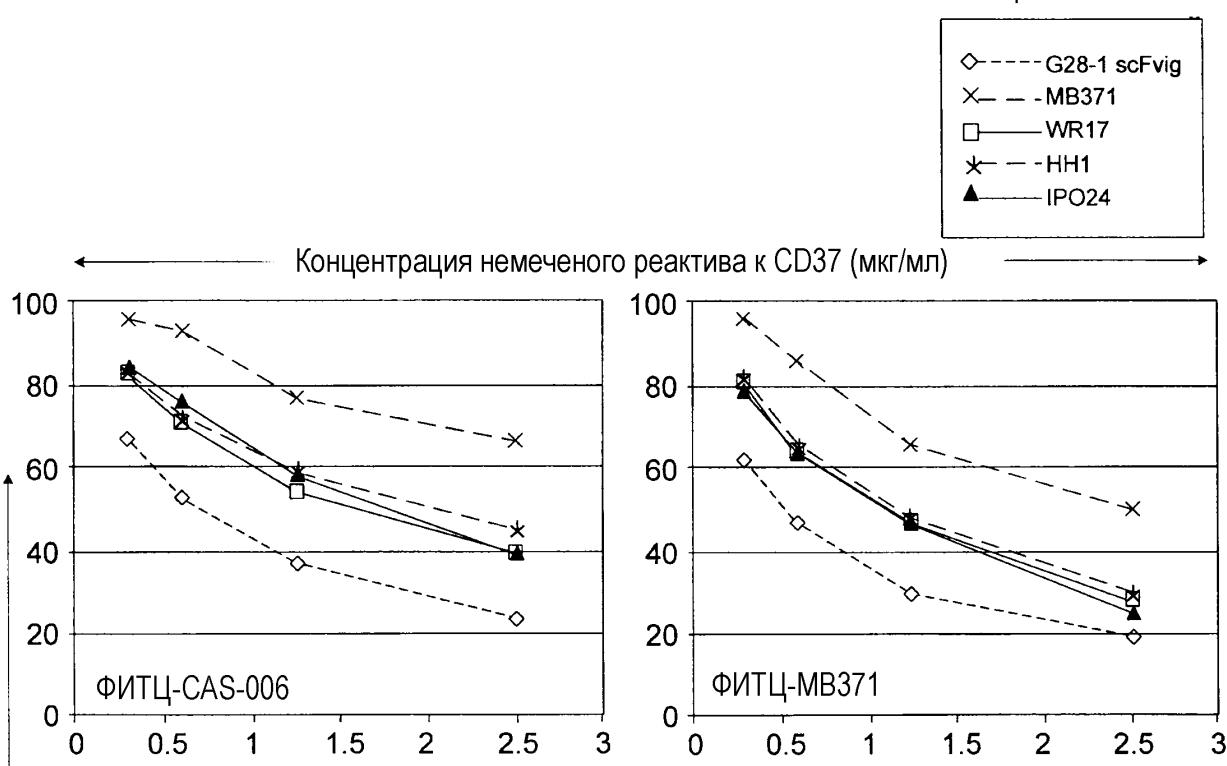
## CAS014-CAS017-CAS003 относительно SMIP-016



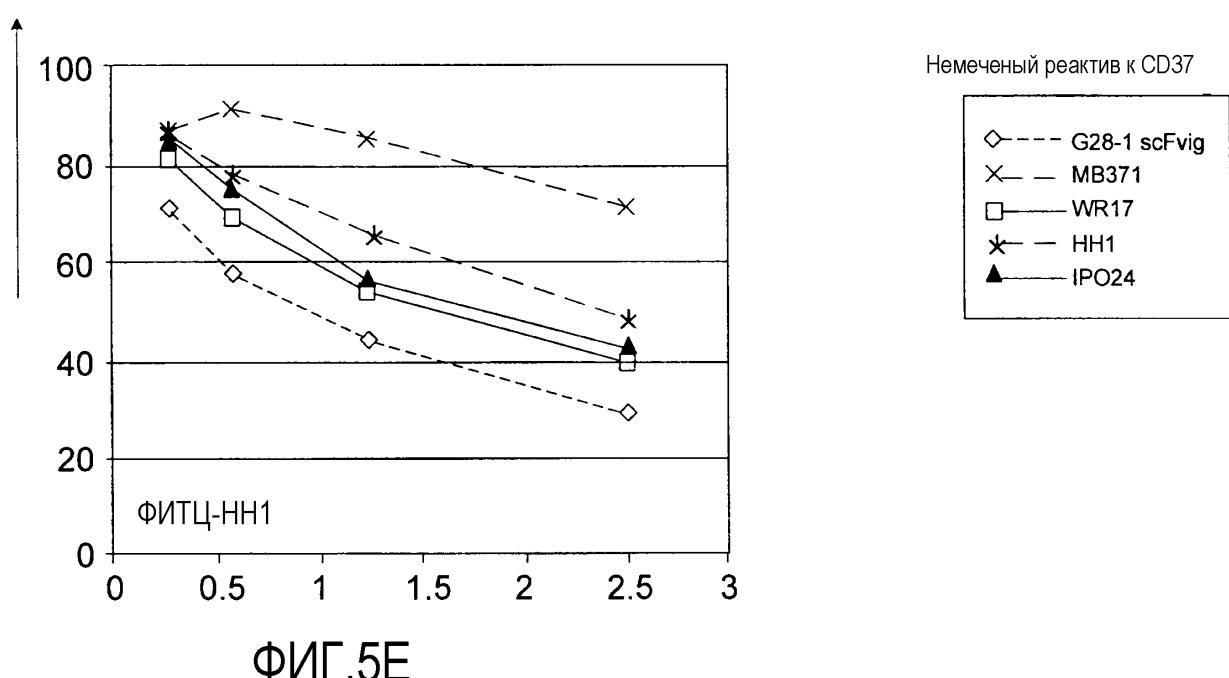
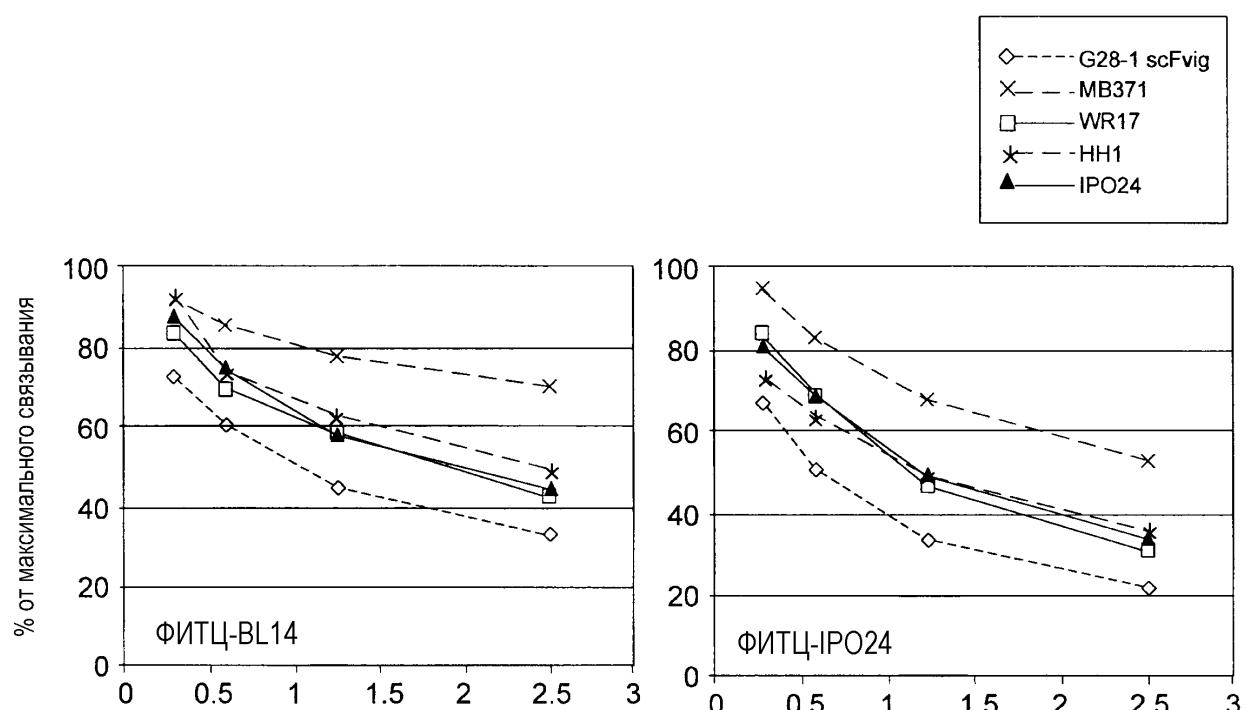
Вариант подбора кривой – значение с постоянным весом

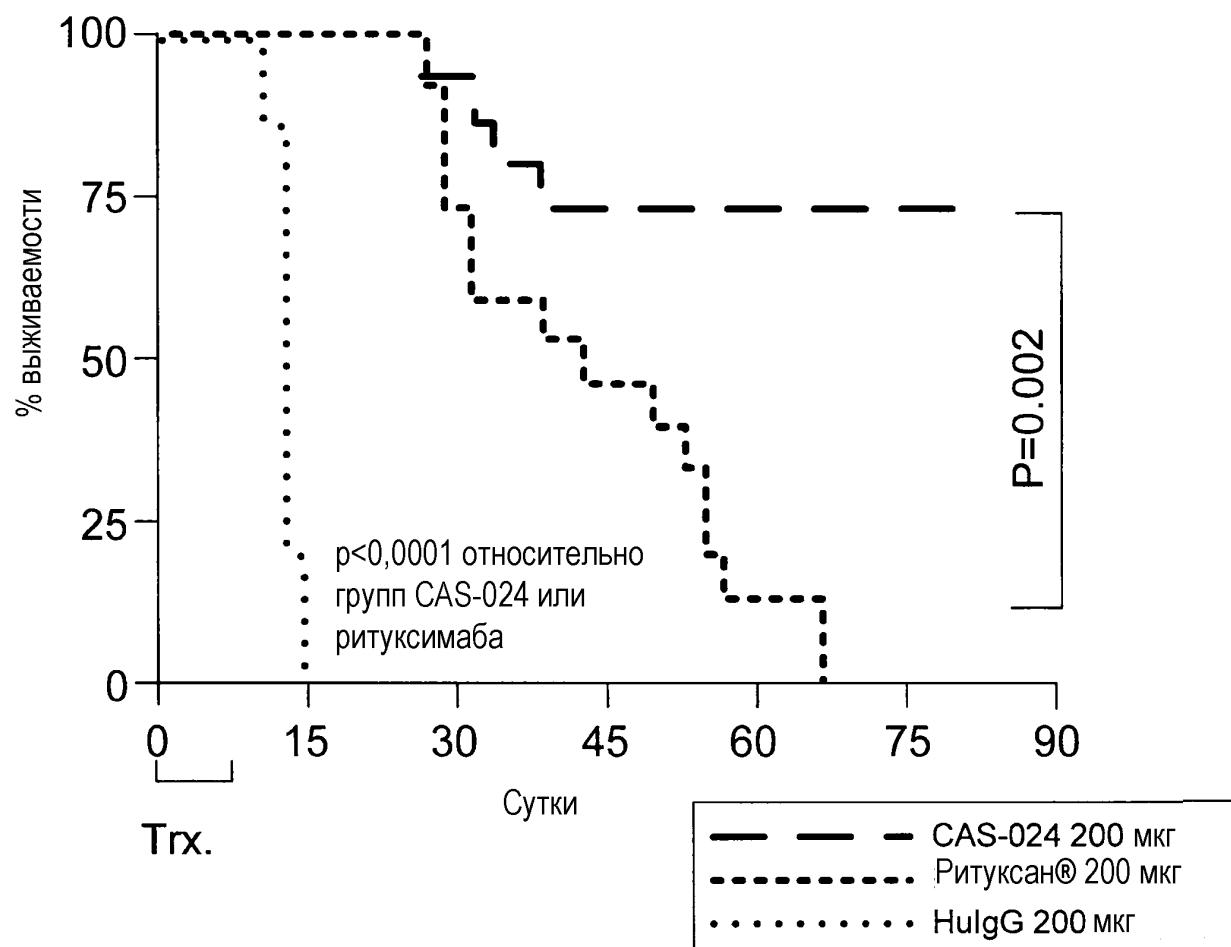
ФИГ.4В

Немеченыый реагент к CD37

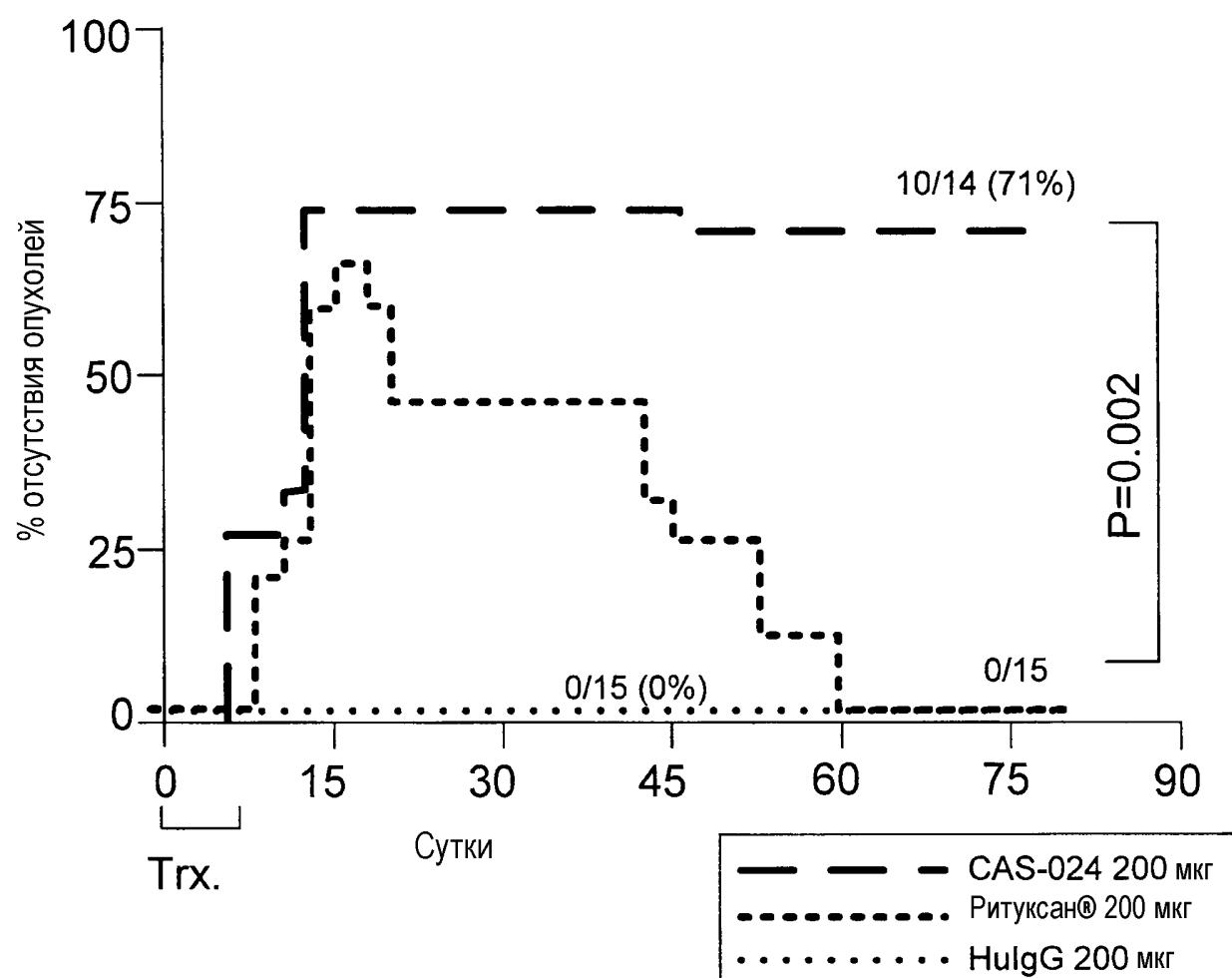


Немеченыый реагент к CD37



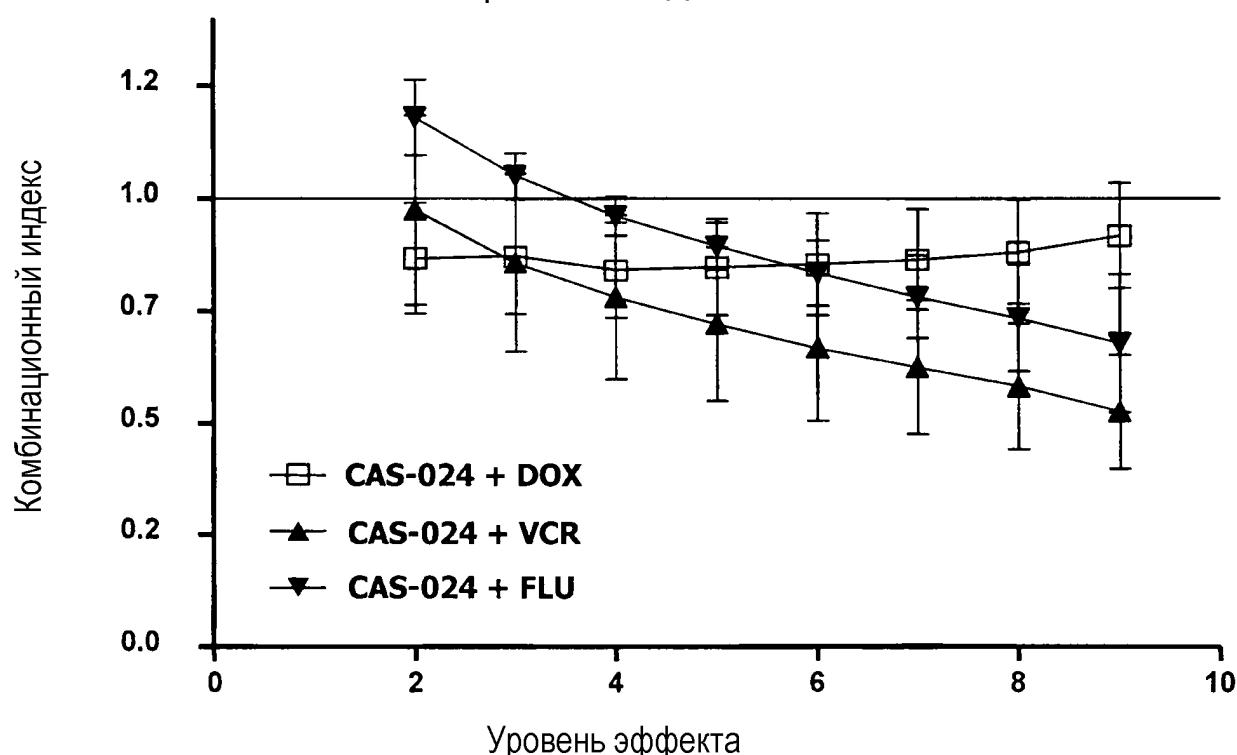


ФИГ.6А

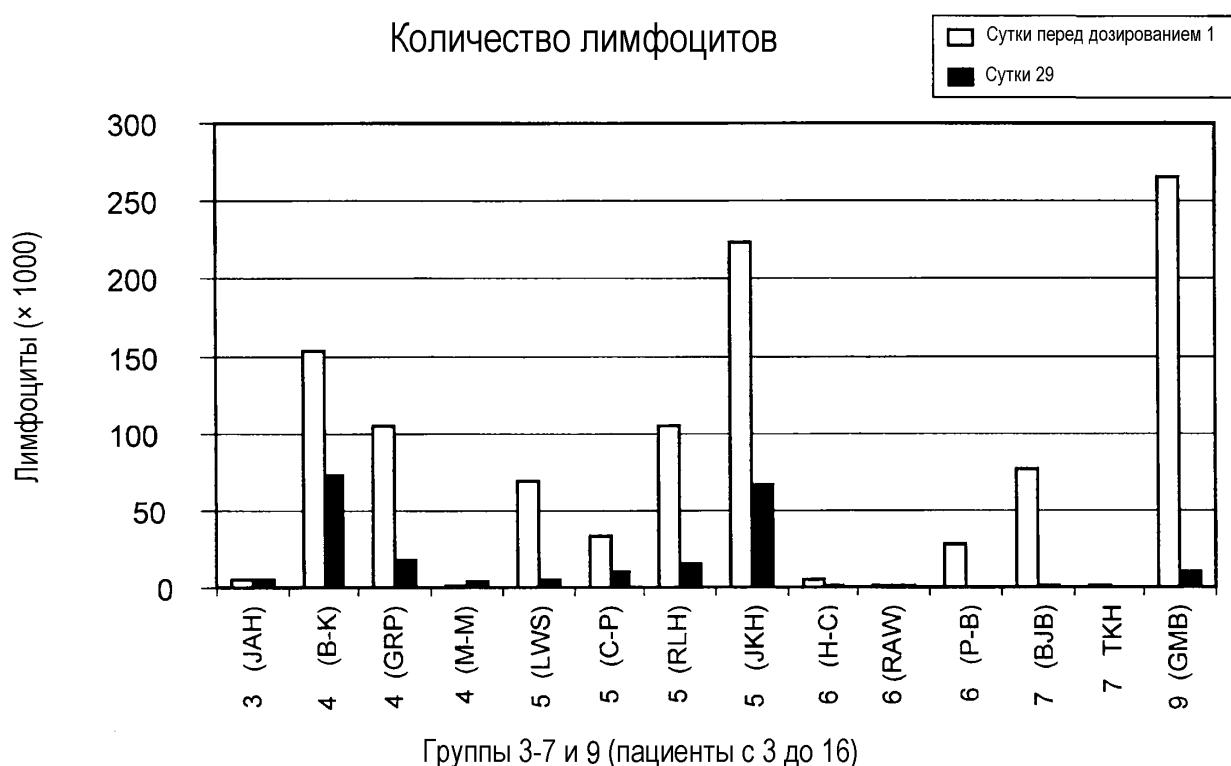


ФИГ.6В

## Комбинированное действие на Rec-1 ЛКМЗ

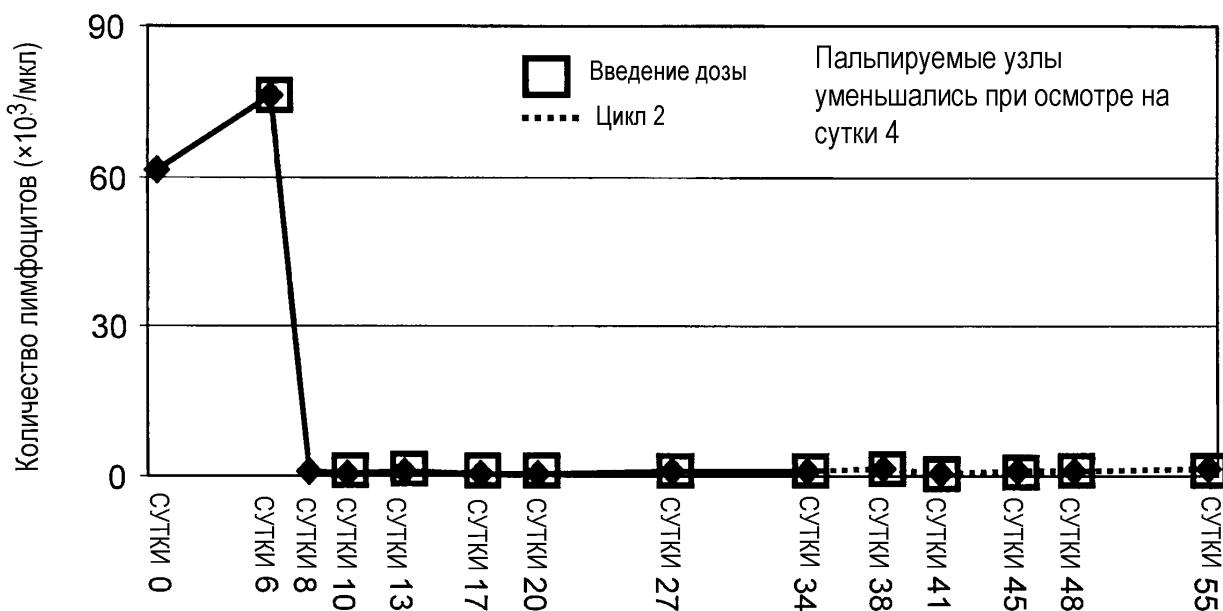


ФИГ.7



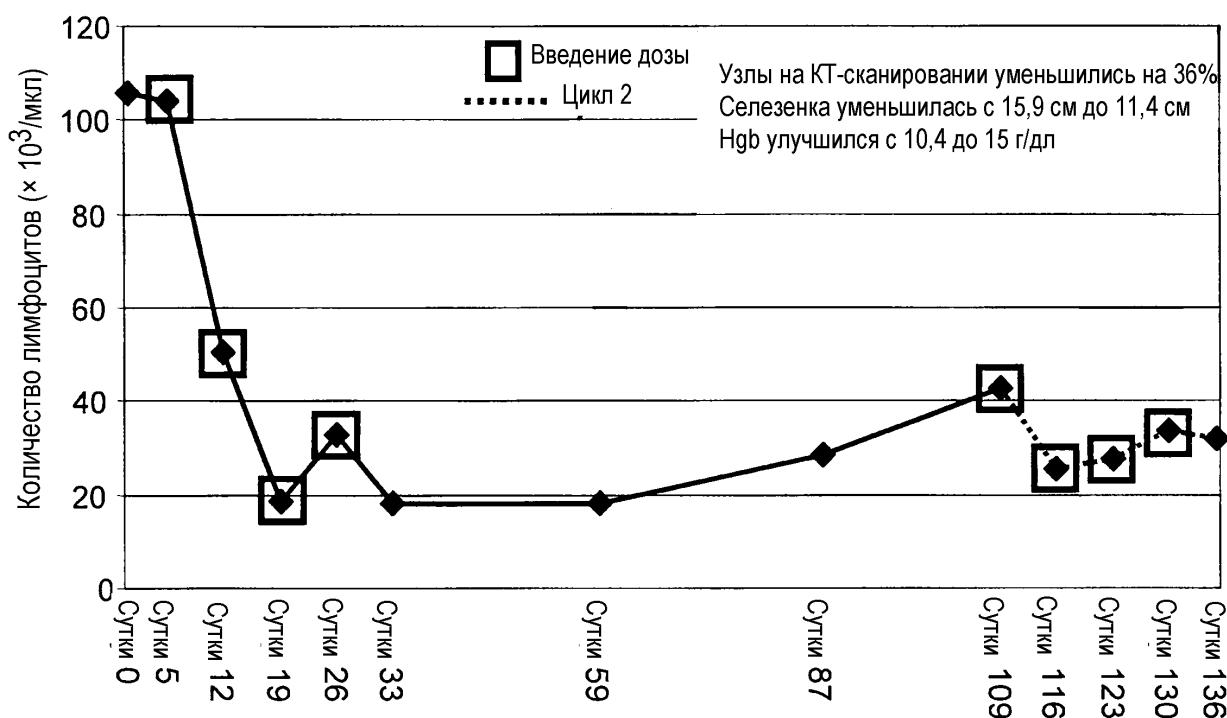
ФИГ.8

## Пациент ВJB



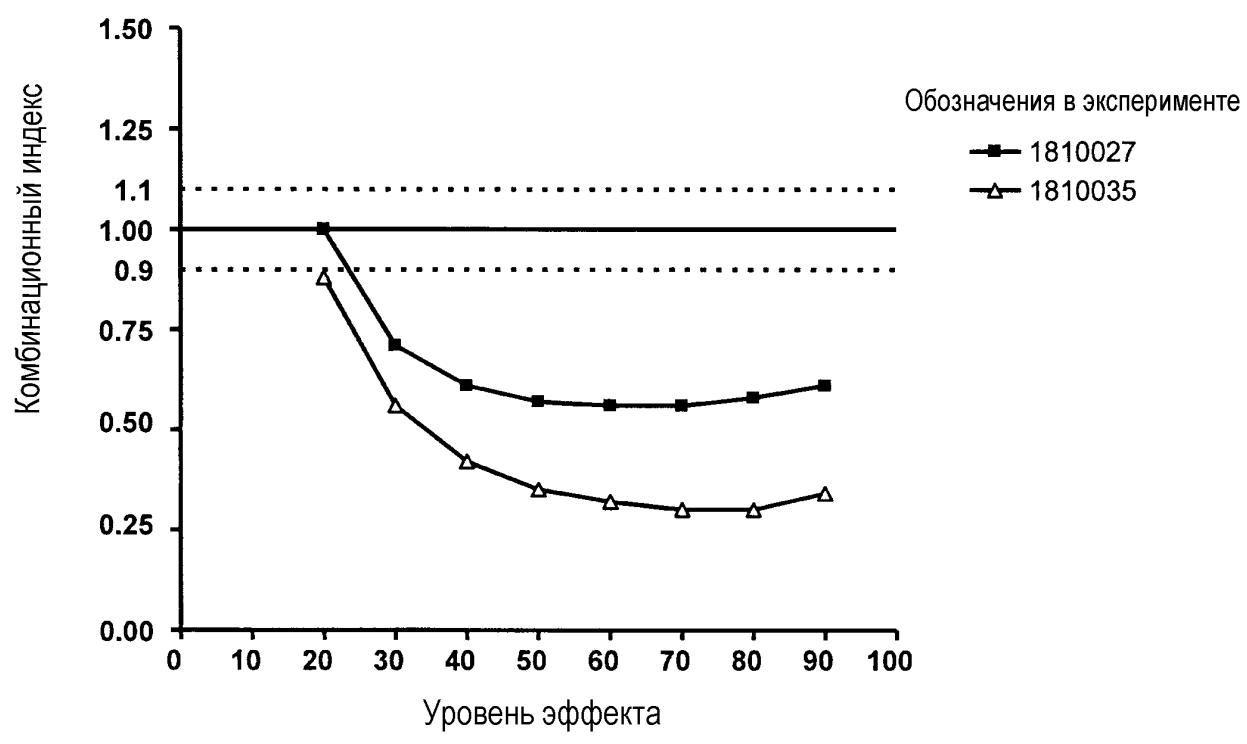
ФИГ.9

## Пациент GRP



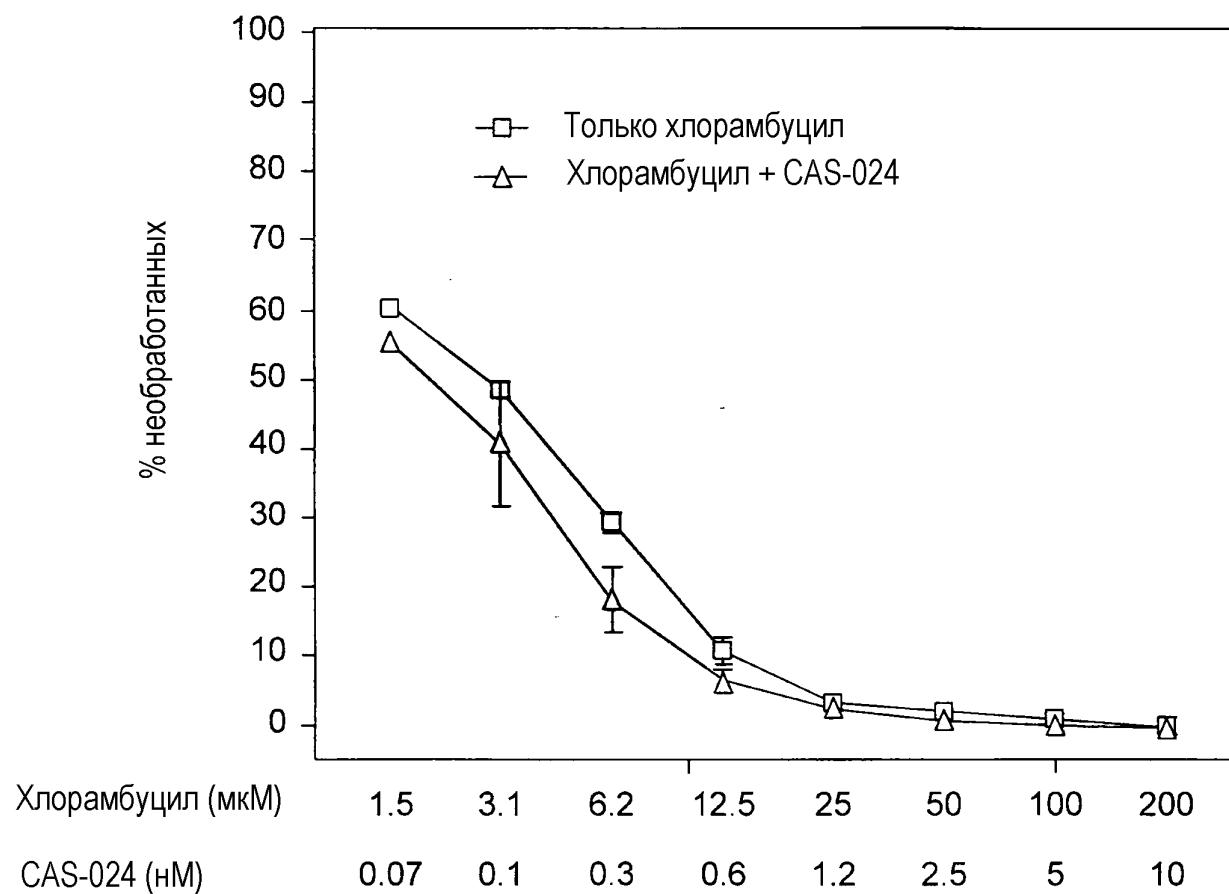
ФИГ.10

Значения комбинационных индексов для CAS-024 + бендамустин относительно Rec-1



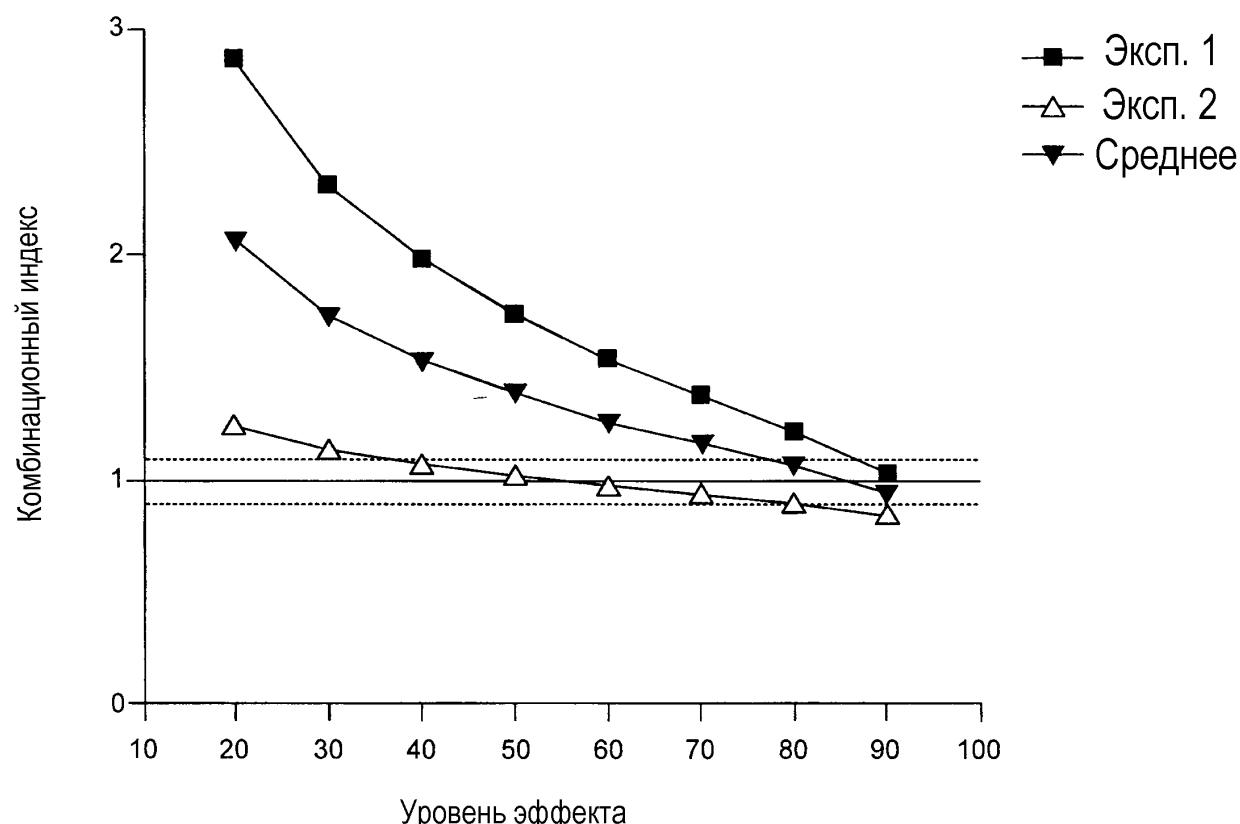
ФИГ.11

## Активность против SU-DHL-6

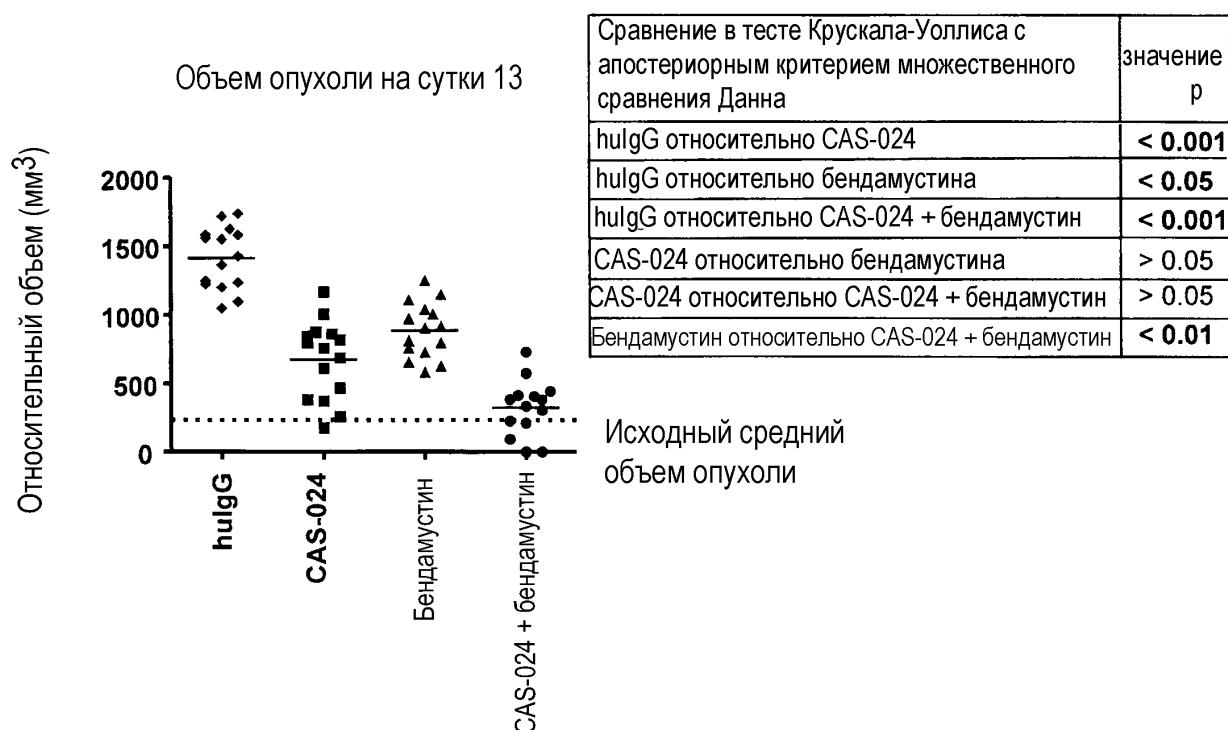


ФИГ.12

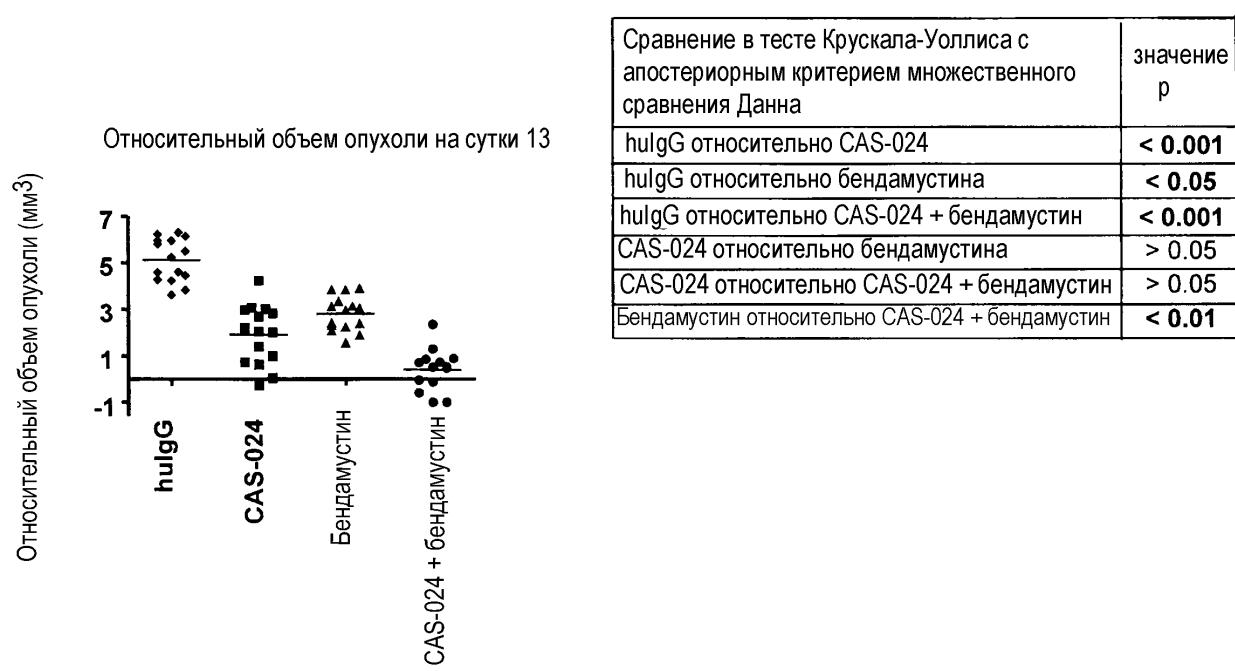
## Комбинационный анализ CAS-024 и хлорамбуцила против SU-DHL-6



ФИГ.13

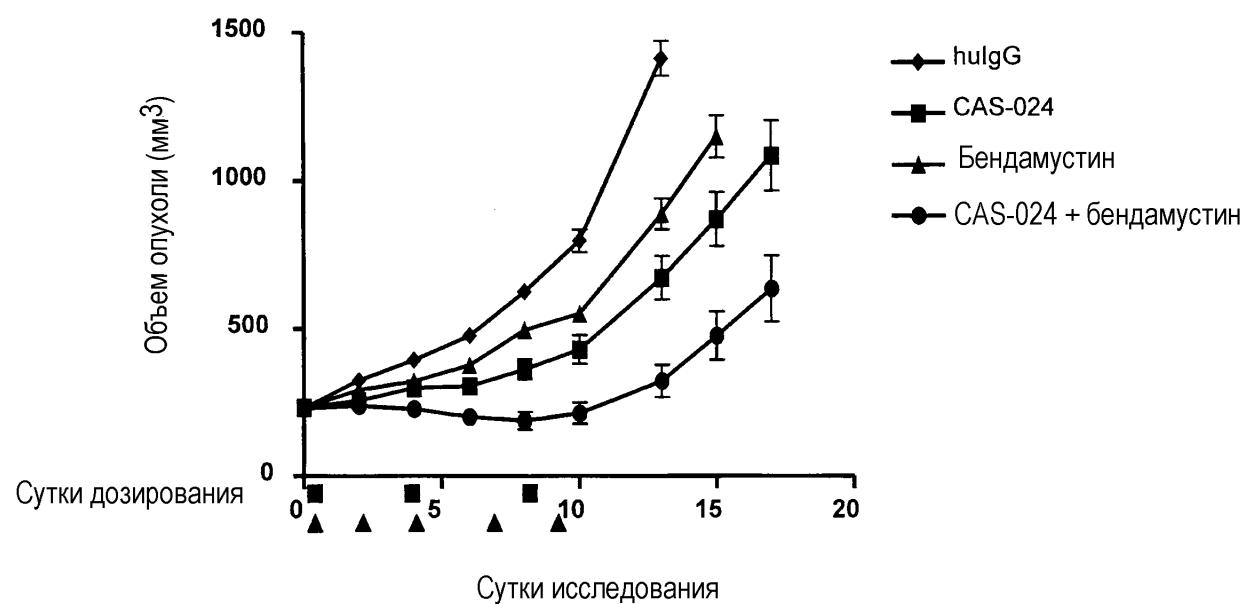


ФИГ.14А

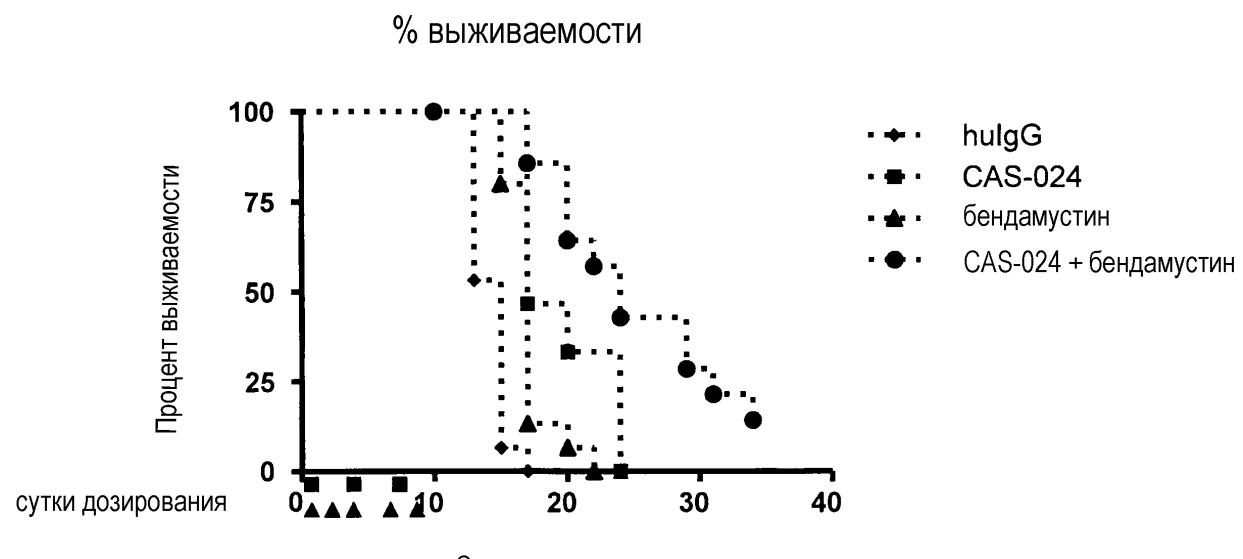


ФИГ.14В

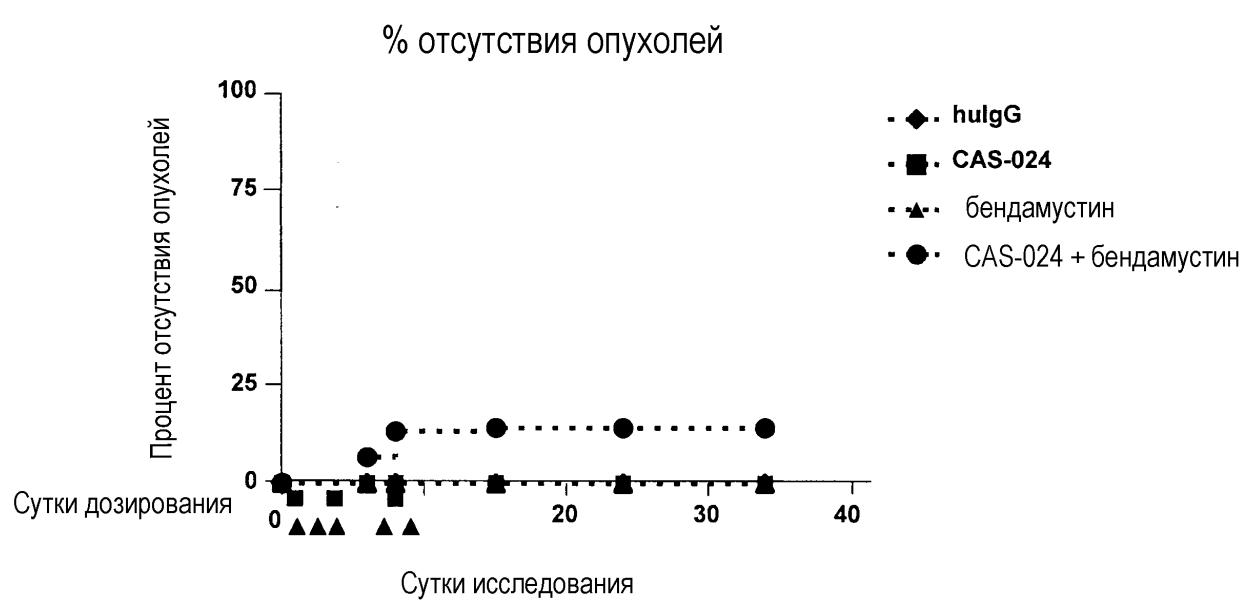
Объем опухоли



ФИГ.15



ФИГ.16



ФИГ.17