



(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.Спаская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", пат.пов. А.В.Миц, рег. N 364

(72) Автор(ы):

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

(73) Патентообладатель(и):

ЭМЕРДЖЕНТ ПРОДАКТ  
ДИВЕЛОПМЕНТ СИЭТЛ,ЭлЭлСи,US (US)

## (54) СВЯЗЫВАЮЩЕЕСЯ С CD37 ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО И ЕГО КОМБИНАЦИЯ С БИФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ СРЕДСТВОМ

(57) Реферат:

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

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

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 переменных областей VHVL, с большим выходом и эффективностью по сравнению с молекулой scFV против CD37, которая имеет ориентацию переменных областей VLVH. 13 н. и 18 з.п. ф-лы, 17 ил., 13 табл., 12 пр.

RU 2 5 3 1 7 5 4 C 2

RU 2 5 3 1 7 5 4 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 531 754** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

*C07K* 16/28 (2006.01)

*C12P* 21/08 (2006.01)

*A61K* 39/395 (2006.01)

*A61P* 19/02 (2006.01)

## (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

(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,EhIEhLSi,US (US)

(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 NIDPYYGGTTYN 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 плазмócитах. 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, MB-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 MB-1 отсутствуют эффекторные функции Fc, такие как антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ), а “голое” антитело MB-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 мышинным моноклональным антителом к CD37, и показали его интернализацию вместе с адриамицином, который высвобождался внутриклеточно (см. Braslawsky et al., Cancer Immunol. Immunother. 33: 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).

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

В одном из аспектов, настоящее описание относится к гуманизированным молекулам, специфически связывающимся с CD37, и способу уменьшения количества В-клеток или 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.

В определенных вариантах осуществления настоящее описание относится к гуманизированной молекуле, специфически связывающейся с CD37, которая от N-конца до C-конца содержит: (i) гуманизированную переменную область тяжелой цепи, (ii) линкер, как указано в SEQ ID NO:229, (iii) гуманизированную переменную область легкой цепи, (iv) шарнирную область IgG1, (v) область C<sub>H</sub>2 IgG1 человека и (vi) область C<sub>H</sub>3 IgG1 человека, где (a) гуманизированная переменная область тяжелой цепи от N-конца до C-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 переменная область легкой цепи от N-конца до C-конца 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.

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.

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 молекуле нуклеиновой 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 нуклеиновой кислоты, которая кодирует 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 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 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 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 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 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 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 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

5 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 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 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 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 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 переменных областей тяжелых и легких цепей последовательностей G28.1 мыши (переменная область тяжелой цепи: SEQ ID NO:241, переменная область легкой цепи: SEQ ID NO:236) и CAS-024 мыши (переменная область тяжелой цепи: SEQ ID NO:245, переменная область легкой цепи: SEQ ID NO:238), вместе с консенсусной идентичной последовательностью переменной области тяжелой цепи и переменной 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

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,  $mV_LmV_H$ ) за связывание с CD37 на клетках линии Ramos, что обеспечивает критерий аффинности связывания по сравнению с исходной молекулой. CAS-024 ( $hV_HhV_L$ ) по существу обладает такой же аффинностью к CD37, что и CAS-006, тогда как другие молекулы (CAS-001, CAS-002 и CAS-003, все  $hV_LhV_H$ ) 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). Здесь гибридные молекулы SMIP мыши-человека ( $mV_HhV_L$  CAS-014 и  $hV_LmV_H$  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 ( $hV_LhV_H$ ) обладает меньшей аффинностью связывания.

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 (А) частотой выживаемости и (В) долей без опухолей.

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.

Фиг. 8 представляет собой столбчатую диаграмму, на которой показан уровень истощения лимфоцитов периферической крови у пациентов-людей, которых лечили 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 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 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 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 DОНН2 и затем обрабатываемые huIgG (IgG человека, R&D Systems), CAS-024, бендамустином и комбинацией CAS-024 и 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 DОНН2 и затем обрабатываемые huIgG, CAS-024, бендамустином и комбинацией CAS-024 и бендамустина. Значения представляют собой среднее  $\pm$  среднеквадратическая ошибка среднего для каждых 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 DОНН2 и затем обрабатываемые 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 NO:253), специфически связывающейся с CD37, которая представляет собой гуманизированную версию CAS-006 (белок иммунофармацевтического средства на основе модульного белка малого размера (SMIP), содержащий переменные области иммуноглобулина из моноклонального антитела мыши G28-1 к CD37 человека). 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, 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 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.

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 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 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  $10^5 M^{-1}$ ,  $10^6 M^{-1}$ ,  $10^7 M^{-1}$ ,  $10^8 M^{-1}$ ,  $10^9 M^{-1}$ ,  $10^{10} M^{-1}$ ,  $10^{11} M^{-1}$ ,  $10^{12} M^{-1}$  или  $10^{13} M^{-1}$ . "Высокоаффинные" связывающие домены относятся к связывающим доменам с  $K_a$  по меньшей мере  $10^7 M^{-1}$ , по меньшей мере  $10^8 M^{-1}$ , по меньшей мере  $10^9 M^{-1}$ , по меньшей мере  $10^{10} M^{-1}$ , по меньшей мере  $10^{11} M^{-1}$ , по меньшей мере  $10^{12} M^{-1}$ , по меньшей мере  $10^{13} M^{-1}$  или больше. "Низкоаффинные" связывающие домены относятся к связывающим доменам с  $K_a$  до  $5 \times 10^7 M^{-1}$ , до  $10^7 M^{-1}$ , до  $10^6 M^{-1}$ , до  $10^5 M^{-1}$  или менее. Альтернативно, аффинность можно определить как равновесную константу диссоциации ( $K_d$ ) конкретного связывающего взаимодействия с размерностью  $M$  (например, от  $10^{-5} M$  до  $10^{-13} M$ ). 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

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)

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.

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 значении, используемом в данной области. Например, термины " $V_L$ " и " $V_H$ " относятся к переменным связывающим областям, происходящим из легкой и тяжелой цепи антитела, соответственно. Переменные связывающие области образованы из отдельных, четко выраженных подобластей, которые известны как "определяющие комплементарность области" (CDR) и "каркасные области" (FR). Термины " $C_L$ " и " $C_H$ " 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 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-области, связывание с белком А и, возможно, даже трансплацентарный перенос (см. Caron 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 специфическому 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<sub>H</sub>1 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<sub>H</sub>2 и включает остатки в C<sub>H</sub>2. 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<sub>H</sub>1 и C<sub>H</sub>2 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<sub>H</sub>2. 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<sub>H</sub>2.

"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), (b) 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 аминокислот). Когда измененная шарнирная область иммуноглобулина дикого типа в слитом белке расположена между связывающим доменом, специфичным к CD37, и другой областью (например, областью C<sub>H</sub>2) и соединяет их, это позволяет слитому белку специфически связываться с CD37 (т.е., с K<sub>a</sub> по меньшей мере приблизительно 10<sup>6</sup> M<sup>-1</sup>, 10<sup>7</sup> M<sup>-1</sup>, 10<sup>8</sup> M<sup>-1</sup>, 10<sup>9</sup> M<sup>-1</sup>, 10<sup>10</sup> M<sup>-1</sup>, 10<sup>11</sup> M<sup>-1</sup>, 10<sup>12</sup> M<sup>-1</sup> или 10<sup>13</sup> M<sup>-1</sup>). 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 переменную область тяжелой цепи и переменную 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 реакционной способностью (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 аномальной активностью В-клеток или В-клеточной пролиферацией, может быть обострен неправильной 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 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.

#### Гуманизированные молекулы, специфически связывающиеся с CD37,

В одном из аспектов настоящее 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 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 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 PCT № WO 2007/146968. Другие иллюстративные полифункциональные слитые 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.

#### *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 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) гуманизованную вариабельную область легкой цепи, которая содержит FR1 легкой цепи человека, FR2 легкой цепи человека, FR3 легкой цепи человека и FR4 легкой цепи человека, и (b) гуманизованную 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 (RASENVYSYLA) или в SEQ ID NO:62 (RTSENVYSYLA), 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 (QHHSNDNPWT), 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 (SVGPMDDY).

Предпочтительная CDR1 легкой цепи представляет собой SEQ ID NO:61 (RASENVYSYLA), а предпочтительная CDR3 тяжелой цепи включает SEQ ID NO:68 (SVGPFDS) или SEQ ID NO:69 (SVGPMDDY).

Дополнительные иллюстративные CDR включают CDR1 легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:128 (RTSQNVYSYLA), 129 (RTSESVYSYLA), 130 (RASQSVYSYLA), 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 (DASNRAT), CDR2 тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:138 (PIYPGDS TRYSPSFQG) и 139 (RIDPSDSYTNYSYSPSFQG), CDR3 легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:220 (QHHSNDNPWT), и CDR3 тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:211 (SVGPMDDY), 212 (SVGPFDY), 213 (SVGPMDDY), 214 (SVGPFDS), 215 (SVGPFDY), 216 (SVGPFDY), 217 (SVGPFDY), 218 (SVGPFDY) и 219 (SVGPFDY).

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 гуманизованную вариабельную область легкой цепи, которая от ее N-конца до C-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 гуманизованную вариабельную область легкой цепи, которая от ее N-конца до C-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 гуманизованной вариабельной области легкой цепи, которая от ее N-конца до C-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 гуманизованные легкие цепи приведены в SEQ ID NO:237-240 и включают легкие цепи в гуманизованных специфичных к CD37 белках SMIP, предоставляемых по настоящему документу.

В определенных вариантах осуществления связывающие домены, специфичные к

CD37, содержат гуманизованную переменную область тяжелой цепи, которая от ее N-конца до C-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 гуманизованную переменную область тяжелой цепи, которая от ее N-конца до C-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  
10 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 гуманизованной переменной области тяжелой цепи,  
которая от ее N-конца до C-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  
15 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 гуманизованные легкие цепи приведены  
в SEQ ID NO:242-245 и включают легкие цепи в гуманизованных специфичных к CD37  
20 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  
гуманизованный специфичный к CD37 scFv, который содержит переменную область  
25 легкой цепи и переменную область тяжелой цепи, соединенные друг другом линкером.  
В дополнительных вариантах осуществления переменные области легкой и тяжелой  
цепи гуманизованы и могут содержать гуманизованную переменную область  
легкой цепи, как указано в SEQ ID NO:238, и гуманизованную переменную область  
тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO:245.

30 В других дополнительных вариантах осуществления гуманизована только  
переменная область легкой или только тяжелой цепи. Например, связывающие  
домены, специфичные к CD37, могут содержать гуманизованную переменную  
область легкой цепи (т.е., переменную область легкой цепи, которая содержит, по  
меньшей мере, одну FR человека) и не принадлежащую человеку переменную область  
35 тяжелой цепи (например, принадлежащую мыши или крысе). Альтернативно,  
связывающие домены, специфичные к CD37, могут содержать не принадлежащую  
человеку переменную область легкой цепи (например, принадлежащую мыши или  
крысе) и гуманизованную переменную область тяжелой цепи (т.е., переменную  
область тяжелой цепи, которая содержит, по меньшей мере, один FR человека). Оба  
40 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 C-конец переменной области легкой  
цепи в гуманизованном scFv, специфичном к CD37, соединен с N-концом переменной  
45 области тяжелой цепи линкером. Таким образом, полученный scFv от его N-конца до  
его C-конца содержит: переменную область легкой цепи, линкер и переменную  
область тяжелой цепи. В других определенных вариантах осуществления C-конец  
переменной области тяжелой цепи в гуманизованном scFv, специфичном к CD37,

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

В определенных вариантах осуществления линкеры содержат 5-30 аминокислот, 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 5 (SEQ ID NO:229, 274-275). В определенных вариантах осуществления на N-конце, C-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.

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 присутствии 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.

#### *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 C-концов содержат: связывающий домен, происходящий из иммуноглобулина (например, scFv), шарнирную область и эффекторный домен (например, области  $\text{C}_{H2}$  и  $\text{C}_{H3}$  IgG). В предпочтительных вариантах осуществления полипептиды SMIP, специфически связывающиеся с CD37, гуманизированы.

Шарнирная область гуманизированного полипептида SMIP, специфически 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), 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, 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 C-конец или оба конца.

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

В других определенных вариантах осуществления область C<sub>H</sub>2 иммуноглобулина представляет собой измененную область C<sub>H</sub>2 иммуноглобулина дикого типа. Например, измененная область C<sub>H</sub>2 иммуноглобулина дикого типа может представлять собой область C<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 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 C<sub>H</sub>3 иммуноглобулина. В определенных вариантах осуществления полипептид области C<sub>H</sub>3 иммуноглобулина представляет собой полипептид области C<sub>H</sub>3 иммуноглобулина дикого типа, включая область C<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 области C<sub>H</sub>3 иммуноглобулина представляет собой мутантный полипептид области C<sub>H</sub>3 иммуноглобулина. Мутации в области C<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. Такие дополнительные области могут представлять собой лидерную последовательность на N-конце для секреции экспрессированного полипептида SMIP, дополнительную подобласть Fc (например, область C<sub>H</sub>4 дикого типа или мутантную область C<sub>H</sub>4 IgM или IgE), концевую последовательность на его C-конце для идентификации или очистки (например, эпитопные метки для обнаружения или очистки, включая метку из 6 остатков гистидина или эпитоп 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 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, 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" 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 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.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее описание относится к гуманизированному полипептиду SMIP, специфичному к CD37, который от N-конца до C-конца содержит: гуманизированную переменную область тяжелой цепи ( $V_H$ ), линкер  $(G_4S)_5$  (SEQ ID NO:229), гуманизированную переменную область легкой цепи ( $V_L$ ), измененную шарнирную область IgG1, область  $C_{H2}$  IgG1 человека и область  $C_{H3}$  IgG1 человека. Гуманизированная переменная область тяжелой цепи от ее N-конца до ее C-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 цепи человека. Гуманизированная переменная область легкой цепи от ее N-конца до ее C-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.

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 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 эксклюзионной 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 нуклеиновой 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 нуклеиновой кислоты, кодирующие гуманизированные полипептиды SMIP, специфичные к CD37, включают молекулы нуклеиновой кислоты,  
 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, содержащим эти молекулы нуклеиновой 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.

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

Thrid 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>H2</sub> WC<sub>H3</sub>, 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>H2</sub> и C<sub>H3</sub> IgG1 дикого типа человека; (2) scFv G28-1 IgA H WC<sub>H2</sub> WC<sub>H3</sub>, содержащий scFv G28-1, часть шарнирной области IgA человека и домены C<sub>H2</sub> и C<sub>H3</sub> IgG1 человека; (3) scFv G28-1 VHL11S (SSS-S) H WC<sub>H2</sub> C<sub>H3</sub>, 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>H2</sub> и C<sub>H3</sub> IgG1 человека, где лейцин в положении 11 варибельной области тяжелой цепи заменен на серин; (4) scFv G28-1 VHL11S (CSS-S) H WC<sub>H2</sub> C<sub>H3</sub>, 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>H2</sub> и C<sub>H3</sub> IgG1 человека, где лейцин в положении 11 варибельной области тяжелой цепи заменен на серин; (5) scFv G28-1 VHL11S (CSC-S) H WC<sub>H2</sub> C<sub>H3</sub>, 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>H2</sub> и C<sub>H3</sub> IgG1 человека, где лейцин в положении 11 варибельной области тяжелой цепи заменен на серин; (6) scFv G28-1 VH11S (SSC-P) H WC<sub>H2</sub> WC<sub>H3</sub>, 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>H2</sub> и C<sub>H3</sub> IgG1 человека, где лейцин в положении 11 варибельной области тяжелой цепи заменен на серин; (7) scFv G28-1 VH11S (SCS-S) H WC<sub>H2</sub> WC<sub>H3</sub>, 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>H2</sub> и C<sub>H3</sub> IgG1 человека, где лейцин в положении 11 варибельной области тяжелой цепи заменен на серин; (8) scFv G28-1 VHL11S (CCS-P) H WC<sub>H2</sub> WC<sub>H3</sub>, содержащий scFv G28-1, измененную шарнирную область IgG1 человека, в которой третий остаток цистеина

в шарнирной области заменен на серин, и домены C<sub>H</sub>2 и C<sub>H</sub>3 IgG1 человека, где лейцин в положении 11 варибельной 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 C<sub>H</sub>2 и C<sub>H</sub>3 человека, где лейцин в положении 11 варибельной области тяжелой цепи заменен на серин; (10) scFv G28-1 VHL11S mIgE C<sub>H</sub>2 C<sub>H</sub>3 C<sub>H</sub>4, содержащий scFv G28-1 и области C<sub>H</sub>2, C<sub>H</sub>3 и C<sub>H</sub>4 IgE мыши, где лейцин в положении 11 варибельной области тяжелой цепи заменен на серин; (11) scFv G28-1 VHL11S mIgA WIgAC<sub>H</sub>2 T4C<sub>H</sub>3, содержащий scFv G28-1, шарнирную область IgA мыши и C<sub>H</sub>2 IgA дикого типа и укороченный домен C<sub>H</sub>3 IgA с отсутствием 4 С-концевых аминокислот GTCY (SEQ ID NO:265); (12) scFv G28-1 VHL11S hIgE C<sub>H</sub>2 C<sub>H</sub>3 C<sub>H</sub>4, содержащий scFv G28-1 и области C<sub>H</sub>2, C<sub>H</sub>3 и C<sub>H</sub>4 IgE человека, где лейцин в положении 11 варибельной области тяжелой цепи заменен на серин; и (13) scFv G28-1 VHL11S hIgAH WIgAC<sub>H</sub>2 TC<sub>H</sub>3, содержащий scFv G28-1, часть шарнирной области IgA человека, C<sub>H</sub>2 IgA дикого типа и укороченный домен C<sub>H</sub>3 IgA с отсутствием 4 С-концевых аминокислот GTCY (SEQ ID NO:265), где лейцин в положении 11 варибельной 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 связывающимися 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 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 метаболитических пуринов (например, аденина и гуанина) и содержит один, два, три или четыре заместителя в кольце пурина, которые отличаются от метаболитических пуринов. Иллюстративные аналоги пурина включают азатиоприн, меркаптопурин, тiogуанин, флударабин, пентостатин и кладрибин.

Терапевтическое средство "способно функционировать в качестве аналога пуринов" 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, аденозиндеаминазы, и 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, 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 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 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, 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 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<sup>TM</sup>). 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<sup>TM</sup> II, University of Michigan, Ann Arbor, Mich.). Программное обеспечение MACSYNERGY<sup>TM</sup> 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 синергетической активностью или обладающей синергетическим эффектом, когда объемная область получаемого синергизма, который вычисляют по объему синергетических 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 миелобластный 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 плазмацитому кости, экстраоссальную плазмацитому, 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, лимфоматозный гранулематоз и посттрансплантационное лимфопролиферативное

5 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,

10 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), лимфоплазмочитарную лимфому (включая в качестве

15 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, плазмочитарную миелому/

20 плазмочитому, 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

25 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, псориаз, дерматит,

30 полимиозит/дерматомиозит, миозит с включенными тельцами, воспалительный миозит, токсический эпидермальный некролиз, системную склеродермию 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,

35 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,

40 аллергический энцефаломиелит, нейромиелин 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-Стросса, агранулоцитоз, васкулит (включая васкулит/ангиит при гиперчувствительности, ANCA

45 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 диapedез, воспалительные заболевания центральной нервной системы (ЦНС), синдром полиорганной недостаточности, миастению гравис, заболевания, опосредованные комплексами антиген-антитело, антигломерулярное заболевание базальной мембраны, синдром антифосфолипидных антител, аллергический неврит, болезнь Бехчета, синдром Кастлмана, синдром Гудпасчера, миастенический синдром Ламберта-Итона, болезнь Рейно, синдром Сьергена, синдром Стивенса-Джонсона, отторжение трансплантата солидного органа, реакция "трансплантат против хозяина" (РТПХ), буллезный пемфигоид, обыкновенная пузырчатка, аутоиммунные полиэндокринопатии, серонегативные спондилоартропатии, синдром Рейтера, синдром скованного человека, гигантоклеточный артериит, иммунный нефрит, IgA нефропатию, IgM полинейропатию или IgM-опосредованную нейропатию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), тромбическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), болезнь Шенлейн-Геноха, аутоиммунную тромбоцитопению, аутоиммунные заболевания яичек или 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 полигландулярные синдромы (или полигландулярные эндокринопатические синдромы), диабет I типа, 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 Кавасаки и узелковый полиартериит), узелковый полиартериит (УПА), анкилозирующий спондилит, болезнь Бергера (IgA нефропатия), быстро прогрессирующий гломерулонефрит, первичный билиарный цирроз, глютенную болезнь, криоглобулинемию, криоглобулинемию, связанную с гепатитом, боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь коронарных артерий, семейную средиземноморскую лихорадку, микроскопический полиангиит, 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 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, гуманизованную молекулу, специфически связывающуюся с CD37, или комбинацию молекулы, специфически 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 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 гуманизованную молекулу, специфически связывающуюся с CD37, или комбинацию молекулы, специфически связывающейся с CD37, и бифункционального 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 декстран, 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, 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 способом введения (например, раствор, эмульсия). Соответствующую композицию, содержащую анти тело 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 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 хлорида натрия, 0,3% глицин 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; 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 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-гидроксibenзоат.

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  
30 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 приемлемым 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 формулировать с использованием усилителей захвата или всасывания. Такие усилители

15 включают, например, салицилат, гликохолат/линолеат, гликохолат, аprotинин, бацитрацин, SDS, капрат и т.п. См., например, Fix (J. Pharm. Sci., 85:1282-1285, 1996) и Oliyai and Stella (Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 32:521-544, 1993).

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.

В одном из аспектов, способы по настоящему описанию включают этап введения

30 композиции с молекулой, специфически связывающейся с CD37. В определенных вариантах осуществления комбинации соединений можно вводить одновременно, совместно в одном фармацевтически приемлемом носителе или отдельно (но одновременно). В других вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство к CD37 (т.е., молекулу, специфически связывающуюся с CD37,) и бифункциональное

35 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 ингалируемого 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 подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интрацестеральные способы инъекции или вливания. Также предусмотрено введение посредством внутривенной, внутрикожной, внутримышечной, интрастеральной, интраперитонеальной, интратекальной, ретробульбарной, внутрилегочной 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 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 микросферы 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 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 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 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 с В-клетками, включают CD19 (антиген В-лимфоцитов CD19, также обозначаемый как поверхностный антиген В4 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, рецептор CD40L или Bp50), CD80 (антиген активации Т-лимфоцитов CD80, также обозначаемый как антиген активации В7-1, В7, В7-1 или BB1), CD86 (антиген активации Т-лимфоцитов CD86, также обозначаемый как антиген активации В7-2, В70, FUN-1 или BU63), CD137 (также обозначаемый как представитель 9 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли), CD152 (также обозначаемый как белок цитотоксических Т-лимфоцитов 4 или CTLA-4), L6 (связанный с опухолями антиген L6, также обозначаемый как представитель 1 суперсемейства трансмембранных белков 4, поверхностный маркер мембранного 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 межклеточной адгезии 3 (ICAM3) или ICAM-R), CD54 (также обозначаемый как фактор межклеточной адгезии 1 (ICAM1) или основной рецептор группы ретровирусов), B7-N1 (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, рецептор OX40L, антиген АСТ35 или рецептор транскрипционно активированного T-клеточного гликопротеина 1), 41BB (рецептор лиганда 4-1BB, T-клеточный антиген 4-1 BB или T-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, родственник TNF активационный белок, TRAP, или T-клеточный антиген Grp39), рецепторы Toll и т.п.

Примеры химиотерапевтических средств, предусмотренных в качестве дополнительных терапевтических средств, включают алкилирующие средства, такие как азотистые иприты (например, мехлоретамин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан и хлорамбуцил); нитрозомочевины (например, кармустин (BCNU), ломустин (CCNU) и семустин (метил-CCNU)); этиленимины и метилмеламины (например, триэтиленмеламин (ТЕМ), триэтилентрифосфоридамид (тиотеп), и гексаметилмеламин (НММ, алтретамин)); алкилсульфонаты (например, бусульфан); и триазины (например, дакарбазин (DTIC)); антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (например, метотрексат, триметотрексат и пеметрексед (мультицелестаргетный антифолат)); аналоги пиримидинов (такие как 5-фторурацил (5-FU), фтордезоксифуридин, гемцитабин, арабинозид цитозина (AraC, цитарабин), 5-азацитидин, и 2,2'-дифтордезоксифуридин); и аналоги пуринов (например, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, азатиоприн, 2'-дезоксифлуоридин (пентостатин), эритрогидроксифуридин (ЕННА), фосфат флуарабина, 2-хлордезоксифуридин (кладрибин, 2-CdA)); ингибиторы топоизомеразы I типа, такие как камптотецин (СРТ), топотекан и иринотекан; природные продукты, такие как эпиподофилотоксины (например, этопозид и тенипозид); и алкалоиды барвинка (например, винбластин, винкристин и винорельбин); противоопухолевые антибиотики, такие как актиномицин D, доксорубин и блеомицин; радиосенсибилизирующие средства, такие как 5-бромдезоксифуридин, 5-йоддезоксифуридин и бромдезоксифуридин; координационные комплексы платины, такие как цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин; замещенные производные мочевины, такие как гидроксимочевина; и производные метилгидразина, такие как N-метилгидразин (МН) и прокарбазин.

Дополнительные терапевтические средства, предусмотренные по настоящему описанию для лечения аутоиммунных заболеваний, обозначают как иммунодепрессанты, которые подавляют или маскируют иммунную систему индивидуума, проходящего лечения. Иммунодепрессанты включают, например, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), анальгетики, глюкокортикоиды, модифицирующие заболевание противоревматические лекарственные 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 салилаты. Иллюстративные анальгетики выбраны из группы, состоящей из ацетаминофена, оксикодона, трамадола или пропоксифен 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 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 внутримышечная форма) и миноциклин.

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

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, 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,

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 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.

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 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 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 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 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 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, 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 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 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, 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 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 ИБМ, которые
- 20 проходили лечение по настоящему описанию, можно достигать снижения по меньшей мере по одному из пяти критериев, установленных при оценке критериев идиопатической воспалительной миопатии (ИМЦ) (Miller, F., выше). Кроме того, полагают, что введение пациентам с ИБМ может приводить к снижению факторов, связанных с ИБМ, которые выбраны из группы, состоящей из креатинкиназы (КК), лактатдегидрогеназы,
- 25 альдолазы, С-реактивного белка, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и антинуклеарных аутоантител (АНА), специфических для миозита антител (МСА) и антител к экстрагируемым 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
- 40 по цитологическим "степеням", диффузную мелкоклеточную лимфому/хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), лимфоплазмацитоидную/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
- 45 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, учитываемые 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 экстранодальной локализации (0 или 1 в сопоставлении с 2-4). Пациенты с 2 или более факторами риска имеют шанс на  
5 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  
10 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  
15 прикованность 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,  
20 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 экстранодальными 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  
30 с температурой выше 38°C и обильное ночное 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  
35 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 - диссемированное  
40 (многоочаговое) вовлечение одного или нескольких экстралимфатических участков с вовлечением связанного лимфатического узла или без него или вовлечение выделенного экстралимфатического органа с вовлечением удаленных (нерегинарных) 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-  
45 994.

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 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 радиологических признаков заболевания и связанных с заболеванием симптомов, возвращении всех лимфатических узлов к нормальному размеру, уменьшении размера селезенки и очищении костного мозга от лимфомы.

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 мере на 50 процентов.

Для различных других форм злокачественных опухолей или гиперпролиферативных заболеваний были разработаны подобные критерии, которые легко доступны профессионалу 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, 21:4642-9, в которой описаны критерии для АМЛ; 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 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 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 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 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.

## 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 варибельной области легкой цепи представлены в SEQ ID NO: 236-240 и 247-254, а предпочтительные CDR варибельной области тяжелой цепи включают SEQ ID NO:241-245 и 247-254. Кроме того, предпочтительные варибельные области легкой и тяжелой цепей указаны в SEQ ID NO:236-240 и SEQ ID NO:241-245, соответственно. Предпочтительные варибельные области легкой и тяжелой цепей также представлены в SEQ ID NO:247-254. Предпочтительные линкеры варибельного 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>H2</sub> WC<sub>H3</sub>], который представляет собой рекомбинантный одноцепочечный слитый белок из 483 аминокислот, который связывается с CD37 человека. Связывающий домен содержит гуманизированный scFv, основанный на CDR варибельной области антитела G28-1, включая мутации в CDR3 тяжелой цепи и в CDR1 легкой цепи. Варибельные домены соединены с последовательностью (G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub> (25 аминокислот) (SEQ ID NO:229), которая соединена 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 эффекторным доменом, содержащим домены C<sub>H2</sub> и C<sub>H3</sub> из IgG1. Аминокислотная последовательность CAS-024 приведена в SEQ ID NO:253. На фиг. 1 представлены выравнивания аминокислотных последовательностей варибельных 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 <i>CDRL1 (T25A);CDRH3 (M99F)</i>	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 <i>CDRL1 (T25A); CDRH3 (M99F; Y102S)</i>	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 ( <i>Линкер TG→SS</i> )	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>3</sub> S	SSC-P	8
CAS-008	Vk3:VH5-51 <i>VH VIIIS</i>	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 <i>CDRL1 (E27Q)</i>	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 <i>CDRL1 (N28S)</i>	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 <i>CDRL1 (T25A)</i>	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> T)G	SSC-P	16
CAS-012	mVk: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 <i>VH3 FW1</i>	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 <i>VH3 FW1</i>	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 <i>VH3-13 FW1</i>	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> A)S	SSC-P	38
	CAS-021	Vk3:VH5 <i>VH3-13 FW1</i>	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> A)S	SCC-P	40
	CAS-022	Vk3:VH5 <i>VH3-13 VIIIS FW1</i>	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 <i>VH3-13 VIIIS FW1</i>	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> A)S	SCC-P	44
	CAS-024	VHVL	25 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>5</sub>	SSC-P	253
	CAS-060	Vk3:VH5 <i>VH3 FW1</i>	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> A)S	SSC-P	36
20	CAS-061	Vk3:VH5 <i>CDRL1 (T25A, E27Q)</i>	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 <i>CDRL1 (T25A); CDRH3 (Y102V)</i>	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> T)G	SSC-P	254
	CAS-063	Vk3:VH5 JH5b <i>CDRL1 (T25A); CDRH3 (M99F; Y102P)</i>	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> T)G	SSC-P	266
25	CAS-064	Vk3:VH5 JH1 <i>CDRL1 (T25A) CDRH3 (D101E; Y102H)</i>	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 <i>CDRL1 (T25A) CDRH3 (M99F; Y102V)</i>	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 <i>CDRL1 (T25A) CDRH3 (M99F; Y102I)</i>	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> T)G	SSC-P	269
	CAS-067	Vk3:CDR-H3 JH2 <i>CDRL1 (T25A) CDRH3 (M99F; Y102L)</i>	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> T)G	SSC-P	80
30	CAS-068	Vk3:VH5 JH2 <i>CDRL1 (T25A) CDRH2 (T59N; N61A; R62Q; K65Q)</i>	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> A)S	SSC-P	82

35	CAS-069	Vk3:VH5 JH2 <i>CDRL1 (T25A) CDRH2 (T59G; N61A; R62Q; K65Q)</i>	16 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (G <sub>4</sub> A)S	SSC-P	262
	CAS-070	Vk3:VH5 JH5a <i>CDRL1 (T25A); CDRH3 (M99F; Y102S)</i>	20 а.к. (G <sub>4</sub> S) <sub>3</sub> (G <sub>3</sub> A)S	CPPCP	84
<p>* 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).</p> <p>† Нумерация мутаций CDR основана на схеме нумерации по Kabat.</p>					

В представленной ниже таблице приведены дополнительные шарнирные области, которые можно использовать в молекулах, специфически связывающихся 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

5	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
	scs(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPSP	257
	scs(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPSS	96
	css(p)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPSP	110
	css(s)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPSS	112
	sss(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPSP	98
	sss(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPSS	100
10	hIgA1	VPSTPPTSPSTPPTSPSPS	115
	hIgA2	VPPPPP	116
	hIgG3	ELKTPGLDTHHTCPRCEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP	118
15	hIgG3(ccc)	EPKSCDTPPPCPRCP	258
	hIgG3(scc)	EPKSSDTPPPCPRCP	120
	hIgG3(csc)	EPKSCDTPPPSPRCP	126
	hIgG3(ccs)	EPKSCDTPPPCPRSP	259
	hIgG3(ssc)	EPKSCDTPPPSPRCP	260
	hIgG3(scs)	EPKSCDTPPPCPRSP	261
	hIgG3(css)	EPKSCDTPPPSPRSP	122
20	hIgG3(sss)	EPKSSDTPPPSPRSP	124
	hIgD	ESPKAQASSVPTAQQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKEKEE QEERETKTP	127

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

25

Таблица 3А Каркасные области тяжелых цепей человека для белков, специфически связывающихся с CD37			
V-область	Каркасные области V <sub>H</sub> человека	SEQ ID NO:	
	<b>FR1</b>		
	VH1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	140
30	VH1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGTFS	141
	VH1	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFT	143
	VH5	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT	144
	VH5	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFT	145
	VH7	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFT	146
35		<b>FR2</b>	
	VH1	WVRQAPGQGLEWMG	147
	VH1	WVQAPGKGLEWMG	150
	VH5	WVRQMPGKGLEWMG	151
		<b>FR3</b>	
40	VH1	RVTMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	154
	VH1	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR	155
	VH1	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR	156
	VH1	RVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDVAVYYCAT	157
	VH5	QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	158
	VH5	HVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	159
45	VH7	RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAR	160
		<b>FR4</b>	
	JH1, JH4, JH5a, JH5b	WGQGTILVTVSS	161
	JH2	WGRGTLVTVSS	162
	JH3a, JH3b	WGQGTMTVTVSS	163
	JH6	WGQGTITVTVSS	168

	WGKGTTVTVSS	169
--	-------------	-----

Таблица 3В

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

V-область	Каркасные области VK человека	SEQ ID NO:
5	FR1	
	VK3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC
	VK3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
	VK1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
	VK1	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITC
10	VK1	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC
	VK1	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC
	VK1	AIRMTQSPFSLASVGDRVTITC
	VK1	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
	VK1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC
15	FR2	
	VK3	WYQQKPGQAPRLIY
	VK1	WYQQKPGKAPKLLIY
	VK1	WYQQKPGKVPKLLIY
	VK1	WYQQKPGKAPKRLIY
20	VK1	WFQQKPGKVPKHLIY
	VK1	WFQQKPGKAPKSLIY
	VK1	WYQQKPAKAPKLFYIY
	FR3	
	VK3	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC
25	VK3	GIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYC
	VK1	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC
	VK1	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYC
	VK1	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYC
	VK1	GVPSRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYC
30	VK1	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYC
	FR4	
	JK1	FGQGTKVEIK
		FGQGTKLEIK
		FGPGTKVDIK
40		FGGGTKVEIK
		FGQGTRLEIK

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 переменных 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, предоставлены в таблице 4.

Таблица 4

Составляющие части SMIP и выбранные полипептиды SMIP, специфичные к CD37

№ Конструкции	SEQ ID NO:	Аминокислотная последовательность
Лидерная последовательность	223	MDFQVQIFSLLISASVIIARGV
Лидерная последовательность	224	MEAPAQLLFLLLLWLPDTTG
Линкер переменного домена	225	GGGGSGGGSGGGGSS
Линкер переменного домена	226	GGGGSGGGSGGGGAS
Линкер переменного домена	227	GGGGSGGSGSGGGGAS
Линкер переменного домена	228	GGGGSGGGSGGGGTG
Линкер переменного домена	229	GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGSS

	Шарнирная область	230	CPPCP
	Шарнирная область (соединяющие аминокислоты выделены курсивом)	231	SEPKSSDKTHTSPPCP
5	Шарнирная область (соединяющие аминокислоты выделены курсивом)	232	DLEPKSSDKTHTSPPCP
	Шарнирная область (соединяющие аминокислоты выделены курсивом)	233	DQEPKSSDKTHTSPPCP
10	Шарнирная область (соединяющие аминокислоты выделены курсивом)	234	GDQEPKSSDKTHTSPPCP
	Шарнирная область (соединяющие аминокислоты выделены курсивом)	235	GSSEPKSSDKTHTSPPCP
	V <sub>L</sub> мыши к CD37 (CDR выделены)	236	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC <i>RTSENVVSYLAWYQQKQKGKSPQLIVSFAKTLAEG</i> VPSRFSGSGSGTQFSLKISSLPEDSGSYFC <i>QHHSNDNPWTF</i> GGGTELEIK
15	Гуманизированный V <sub>L</sub> к CD37 (CDR выделены)a	237	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <i>RTSENVVSYLAWYQQKPGQAPRLLIYFAKTLAEG</i> IPARFSGSGSGTDFTLTISLPEDEFAVYYC <i>QHHSNDNPWTF</i> GQGTKVEIK
	Гуманизированный V <sub>L</sub> к CD37 (CDR выделены)b	238	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <i>RASENVVSYLAWYQQKPGQAPRLLIYFAKTLAEG</i> IPARFSGSGSGTDFTLTISLPE
			EDFAVYYC <i>QHHSNDNPWTF</i> GQGTKVEIK
20	Гуманизированный V <sub>L</sub> к CD37 (CDR выделены)c	239	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <i>RTSQNVVSYLAWYQQKPGQAPRLLIYFAKTLAEG</i> IPARFSGSGSGTDFTLTISLPEDEFAVYYC <i>QHHSNDNPWTF</i> GQGTKVEIK
	Гуманизированный V <sub>L</sub> к CD37 (CDR выделены)d	240	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <i>RTSESVVSYLAWYQQKPGQAPRLLIYFAKTLAEG</i> IPARFSGSGSGTDFTLTISLPEDEFAVYYC <i>QHHSNDNPWTF</i> GQGTKVEIK
	V <sub>H</sub> мыши к CD37 (CDR выделены)	241	AVQLQQSGPSEKPGASVKISCKASGYSFT <i>GYNMNWVKQNGKSLEWIGNIDPY</i> <i>YGGTTYNRKFK</i> GKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYC <i>ARSVGPMDY</i> WGQGTSTVTVSS
25	Гуманизированный V <sub>H</sub> к CD37 (CDR выделены)a	242	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGYSFT <i>GYNMNWVRQMPGKGLEWMGNIDP</i> <i>YGGTTYNRKFK</i> GQVLTISADKSI <del>STAY</del> LQWSSLKASDTAMYYC <i>ARSVGPMDY</i> WGQGTSTVTVSS
	Гуманизированный V <sub>H</sub> к CD37 (CDR выделены)a	243	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGYSFT <i>GYNMNWVRQMPGKGLEWMGNIDP</i> <i>YGGTTYNRKFK</i> GQVLTISADKSI <del>STAY</del> LQWSSLKASDTAMYYC <i>ARSVGPMDY</i> WGQGTSTVTVSS
	Гуманизированный V <sub>H</sub> к CD37 (CDR выделены)b	244	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGYSFT <i>GYNMNWVRQMPGKGLEWMGNIDP</i> <i>YGGTTYNRKFK</i> GQVLTISADKSI <del>STAY</del> LQWSSLKASDTAMYYC <i>ARSVGPF</i> YWGQGTSTVTVSS
30	Гуманизированный V <sub>H</sub> к CD37 (CDR выделены)c	245	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGYSFT <i>GYNMNWVRQMPGKGLEWMGNIDP</i> <i>YGGTTYNRKFK</i> GQVLTISADKSI <del>STAY</del> LQWSSLKASDTAMYYC <i>ARSVGPFDS</i> WGQGTSTVTVSS
	CH2CH3 IgG1	246	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QGPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
35			YKTTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHNTQKSLSLSPGK
40	CAS-006 (химерный SMIP к CD37)	247	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC <i>RTSENVVSYLAWYQQKQKGKSPQLIVSFAKTLAEG</i> VPSRFSGSGSGTQFSLKISSLPEDSGSYFC <i>QHHSNDNPWTF</i> GGGTELEIK <i>GGGSG</i> <i>G G G S G G G S S</i> AVQLQQSGPSEKPGASVKISCKASGYS FT <i>GYNMNWVKQNGKSLEWIGNIDPYGGTTYNRKFK</i> GKATLTVDKSSSTAYM QLKSLTSEDSAVYYCAR <i>SVGPMDY</i> WGQGTSTVTVSS <i>DLEPKSSDKTHTSPPC</i> PAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHNTQKSLSLSPGK
45	CAS-001	248	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <i>RTSENVVSYLAWYQQKPGQAPRLLIYFAKTLAEG</i> IPARFSGSGSGTDFTLTISLPEDEFAVYYC <i>QHHSNDNPWTF</i> GQGTKVEIK <i>GGGSG</i> <i>G G G S G G G G T G E V Q L V Q S G A E V K K P G E S L K I S C K G S G Y S</i> FT <i>GYNMNWVRQMPGKGLEWMGNIDPYGGTTYNRKFK</i> GQVLTISADKSI <del>STAY</del> L QWSSLKASDTAMYYCAR <i>SVGPMDY</i> WGRGTSTVTVSS <i>DQEPKSSDKTHTSPPC</i> PAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHNTQKSLSLSPGK
	CAS-002	249	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC <i>RASENVVSYLAWYQQKPGQAPRLLIYFAKTLAEG</i> IPARFSGSGSGTDFTLTISLPEDEFAVYYC <i>QHHSNDNPWTF</i> GQGTKVEIK <i>GGGSG</i> <i>G G G S G G G G T G E V Q L V Q S G A E V K K P G E S L K I S C K G S G Y S</i>

5	CAS-003	250	FTGYNMWVRQMPGKGLEWMGNIDPYGGTTYNRKFKGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARSVGPFDYWGQGTIVTVSSDQEPKSSDKTHTSPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
10			EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASENVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYFAKTLAEGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEFAVYYCQHHSNDNPWTFGQGTKEVEIKGGGSGGGGGSGGGGGTGEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTGYNMWVRQMPGKGLEWMGNIDPYGGTTYNRKFKGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARSVGPFDYWGQGTIVTVSSDQEPKSSDKTHTSPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
15	CAS-014 (гибрид человек-мышь)	251	AVQLQQSGPESEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMWVRQMPGKGLEWMGNIDPYGGTTYNRKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARSVGPMDYWGQGTIVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGGSAEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRTSENVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYFAKTLAEGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEFAVYYCQHHSNDNPWTFGQGTKEVEIKGSSEPKSSDKTHTSPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
20	CAS-017 (гибрид человек-мышь)	252	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRTSENVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYFAKTLAEGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEFAVYYCQHHSNDNPWTFGQGTKEVEIKGGGSGGGGGSGGGGGTGEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTGYNMWVRQMPGKGLEWMGNIDPYGGTTYNRKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARSVGPMDYWGQGTIVTVSSSEPSSDKTHTSPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
25	CAS-024	253	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTGYNMWVRQMPGKGLEWMGNIDPYGGTTYNRKFKGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARSVGPFDYWGQGTIVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASENVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYFAKTLAEGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEFAVYYCQHHSNDNPWTFGQGTKEVEIKGDQEPKSSDKTHTSPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

## 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 (СНО). Трансфицированные клетки СНО, продуцирующие молекулы SMIP,

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

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 А. 50 мл колонку rProtein A Sepharose FF (GE Healthcare) уравнивали при скорости потока 5,0 мл/мин (150 см/ч) в 1,5 объемах колонки (ОК) 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 (ОК) буфером dPBS, затем 1,0 М NaCl, 20 мМ фосфатом натрия, pH 6,0, а затем 25 мМ NaCl, 25 мМ NaOAc, pH 5,0. Рекомбинантные молекулы, специфически связывающиеся с CD37, элюировали с колонки 100 мМ глицином, pH 3,5. Фракции (10 мл) элюированного продукта собирали, а затем pH доводили до 5,0 0,5 М 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, уравнивали при скорости 12,6 мл/мин (38 см/ч) в 1,5 объемах колонки (ОК) буфером dPBS. На колонку наносили максимальный объем 54 мл (3% ОК). 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 мМ фосфат натрия, 240 мМ сахарозу, pH 6,0.

На фиг. 2А-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 (В-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 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 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 при скорости 1000 об/мин в течение 5 минут и ресуспендировали 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 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  $V_H V_L$  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  $V_L V_H$  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  $V_L V_H$ , не содержащей каких-либо мутаций в CDR (CAS-001). Однако при этом CAS-001 являлся самой плохо экспрессирующейся конструкцией и давал неомогенную 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 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, структура 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 СВЯЗЫВАЮЩИМИСЯ С CD37

CAS-024 и другие молекулы SMIP, специфически связывающиеся с CD37, получали посредством технологии рекомбинантных ДНК и трансфицировали в клетки линии НЕК293 в течение 7 суток. Супернатанты клеточных культур собирали на сутки 7 и титровали с использованием датчика Octec Q Protein A.

Подобно результатам, полученным в примере 2, здесь в таблице 6 показано, что CAS-024 (в формате  $V_H V_L$  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  $V_H V_L$  или  $V_L V_H$ .

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 (hVHhVL)	12,7

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 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).

Этот анализ конкурентного связывания с FMAT снова показал, что CAS-024 (гуманизированная молекула  $V_H V_L$  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  $V_L V_H$  с линкером длиной 16 аминокислот) не связывались также хорошо (демонстрируя 2-3-кратное снижение) (см. фиг. 4А). Гибридные молекулы человека-мыши, независимо от ориентации вариабельного домена ( $V_H$  мыши-гуманизированный  $V_L$  с линкером длиной 22 аминокислоты или гуманизированный  $V_L$ - $V_H$  мыши с линкером длиной 16 аминокислот), связывались также или даже лучше (в 1,5-2 раза), чем CAS-006 и CAS-024 (см. фиг. 4В). Эти данные показывают, что гибридная молекула мыши-человека без мутаций, независимо от ориентации, связывается также или даже лучше, чем CAS-006, и что полностью гуманизированная  $V_L V_H$  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, 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

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-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 ФИТЦ WR17 (YSRTMCA483F) и неконъюгированное WR17 (YSRTMCA483S) из Accurate Chemical & Scientific (Westbury, NY). Белок SMIP CAS-006 получали, как описано в примере 2.

CAS-006 конъюгировали с ФИТЦ с использованием набора "Molecular Probes Fluororeporter 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  $\text{NaHCO}_3$  (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 следуя формуле для определения количества мкл ФИТЦ для добавления: [количество мкл раствора ФИТЦ для добавления =  $5 \text{ мг/мл белка} \times 0,2 \text{ мл} \times 389 \times 100 \times \text{желаемое молярное отношение/молекулярная масса CAS-006 (110000)}$ ].

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/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 100-24300x на Ramos и 3200-25600x 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 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 эффективную блокирующую активность. Все протестированные антитела проявляли блокирующую активность максимального связывания, наблюдавшегося без немеченых реактивов (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, линии лимфобластоидных В-клеток.

Для анализа конкурентного связывания инкубировали  $2,5 \times 10^5$  клеток BJAB в 96-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 присутствии 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 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 присутствии неконъюгированного мАТ к CD37 в концентрации 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 реактивов до 3,3 мкг/мл. Реакционные смеси дополнительно инкубировали в темноте в течение 45 минут при 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 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 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

5 активность ингибирования связывания. SMIP CAS-006 обладала самым высоким уровнем блокирующей активности среди всех протестированных молекул, тогда как HN1 обеспечивала промежуточный уровень блокирующей активности, а WR17, IPO24 блокировали лучше, чем MB371, но показали менее эффективное блокирование, чем другие две немеченые молекулы (фиг. 5).

10 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

15 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 (DONH2) НА SCID-МЫШАХ

20 Целью этого эксперимента была проверка эффекта дозы в лечении с использованием CAS-024 в модели вводимого подкожного ксенотрансплантата опухоли человека (DONH2) на SCID-мышьях. DONH2 представляет собой CD20<sup>+</sup>CD37<sup>+</sup> В-лимфобластоидную клеточную линию человека, полученную у пациента с фолликулярной лимфомой (Kluin-Nelemans et al., Leukemia 5:221, 1991). Таким образом,

25 DONH2 получали у пациента с неберкиттговской НХЛ.

Пять миллионов клеток DONH2 инъецировали подкожно в бок самкам мышья CB-17SCID (Harlan, Somerville, NJ) в возрасте 6,5 недель и при средней массе 18,0±0,1 г (в диапазоне от 14,6 до 22,6 г). На сутки 8 после инокуляции опухоли, пальпируемые

30 опухоли были различимы у большинства мышья. Несущих опухоли мышья рассортировали на четыре группы с равными средними объемами опухолей (n=14 в группе; 2 клетки по 5 мышья и 1 клетка с 4-мя мышьями 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 мм<sup>3</sup>, средний

35 исходный размер опухоли составлял 224 мм<sup>3</sup>, а диапазон составлял от 179 до 284 мм<sup>3</sup>.

Таблица 7  
Реактивы для использования *in vivo*

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

IgG чело- века (huIgG)	Не тестировали	10 мг/мл Эндотоксин= 10 ЭЕ/мл	Разбавленный до 1,0 мг/мл в PBS
CAS-024	100	9,6 мг/мл Эндотоксин= 0,01 ЭЕ/мл	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-мышья обрабатывали на сутки 0, 4 и 8 посредством интраперитонеальных 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 ( $18,0 \pm 0,1$  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. Мышь подвергали эвтаназии, если объем опухоли у нее 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. (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  $266 \text{ мм}^3$ , и ее обработали как цензурированные данные для анализа выживаемости (мышь 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 DONH2. 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  $< 0,0001$ ).

Таблица 9 Среднее время выживаемости и частота отсутствия опухолей у мышей						
Идентификатор 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 точного 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>a</sup> Мышей лечили указанным белком посредством и/п инъекций на сутки 0, 4 и 8. Числа указывают количество белка (мкг), инъ-  
 ектированное 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 обработали как цензурированные данные (объем опухоли не достиг предварительно за-  
 данного 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 подтверждали 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 значи-  
 тельно 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 исполь-  
 зованием 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 обработали как цензурированные данные для анализа Каплана-Мейера.

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

Сравнение групп <sup>a</sup>	Значения $p$ 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	0,0132 <sup>b</sup>	0,0542
200 в сравнении с 10	<0,0001	<0,0001
200 в сравнении с 3	<0,0001	<0,0001
100 в сравнении с 30	0,0035	0,0542
100 в сравнении с 10	<0,0001	<0,0001

100 в сравнении с 3	<0,0001	<0,0001
30 в сравнении с 10	0,0002	0,0407
30 в сравнении с 3	<0,0001	0,0407
10 в сравнении с 3	<0,0001	Н.п.

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

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

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 (DONH2) у SCID-мышей. Два режима с наиболее высокими дозами (100 или 200 мкг в одной интраперитонеальной 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 (DОНН2) НА SCID-МЫШАХ

Целью данного исследования являлось изучение эффективности CAS-024 и ритуксана в качестве отдельных средств в модели вводимого ксенотрансплантата опухоли человека (DОНН2) на SCID-мышьях. Как указано выше, DОНН2 представляет собой CD20<sup>+</sup>CD37<sup>+</sup> В-лимфобластоидную клеточную линию человека, полученную у пациента с фолликулярной лимфомой.

Пять миллионов клеток DОНН2 инъецировали подкожно в бок самкам мышья CB-17SCID (Harlan, Somerville, NJ) в возрасте 6,5 недель. На сутки 8 после инокуляции опухоли, пальпируемые опухоли у большинства мышья присутствовали различные опухоли. Несущих опухоль мышья рассортировывали на четыре группы (n=15 в группе; 3 клетки по 5 мышья 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 помощью формулы:  $V=1/2[\text{длина} \times (\text{ширина})^2]_3$ . Исходный средний объем опухоли составлял 228 мм<sup>3</sup>; средний исходный размер опухоли составлял 227 мм<sup>3</sup>, а диапазон составлял от 181 до 272 мм<sup>3</sup>. Мышья (по 15 на группу лечения) лечили на сутки 0, 4 и 8 посредством интраперитонеальной инъекции 0,2 мл PBS, содержащего 200 мкг IgG человека, CAS-024 или ритуксана® (всего 600 мкг после трех введений). Для групп с интраперитонеальным лечением с использованием huIgG, CAS-024 и ритуксана® интраперитонеально, получали схожие объемы растворов и содержимое пробирок указывали на снимающихся ярлыках. Исследователь, не принимавший участие в лечении или оценке мышья, помещал на каждую пробирку цветовой код и указывал код и соответствующее ему содержимое пробирки в лабораторном журнале.

Мышья 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 сутки, когда все мышья 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

Мышья подвергали эвтаназии, если объем опухоли у них 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" мышья определяли по моменту времени, когда ее подвергали эвтаназии вследствие превышения у нее опухолью объема предварительно определенных пределов. (Протокол авторов изобретения требовал подвергать мышья эвтаназии, если объемы опухоли у них превышали вышеуказанные величины, происходило изъязвление опухоли, опухоль препятствовала подвижности мышья 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 дисперсионного анализа для непараметрических данных (критерий Крускала-Уоллиса) с апостериорным критерием множественного сравнения Данна. Значимые различия по выживаемости мышья 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  $p < 0,05$ ).

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 лечения не наблюдали явных признаков токсичности или потери массы (данные не приведены).

Мыши, 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 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, 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 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*.

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)	Мыши без опухолей на сутки 81 <sup>c</sup>	Точный критерий Фишера (сравнение частоты отсутствия опухолей) <sup>b</sup>
huIgG	сутки 0, 4 и 8 день 600 мкг	13	-	0/15	0/15 (0%)	н.п.
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>	$<0,0001$
ри- тук- сан® POI	сутки 0, 4 и 8 600 мкг	43	$<0,0001$	0/15	0/15 (0%)	н.п.

<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 подтверждали 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 (DOHH2) на SCID-мышях. 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 лечению 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 средств 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. Тестировали химиотерапевтические средства доксорубин, 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 доксорубина, 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 присутствии или в отсутствие различных концентраций доксорубина, 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  $\pm$  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  $\pm$  стандартная ошибка среднего для каждого уровня эффекта, усредненного по трем независимым тестам.

Комбинация CAS-024 с винкристином или флударабином 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 флударабином. 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  $>30000/\text{мм}^3$ . 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 (СТС АЕ). 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 флударабином 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 инфузионную 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 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 хорошо переносимое лекарственное средство с минимальной инфузионной 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. Обнадешающее снижение количества лимфоцитов опухоли в крови, уменьшение 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

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

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.

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)'<sub>2</sub> к IgG человека, и планшеты инкубировали в течение 96 часов при 37°C, в 5% CO<sub>2</sub> в присутствии серийных разведений бендамустина. Конечный объем в каждой лунке составлял 150 мкл. После инкубирования планшеты охлаждали до комнатной температуры и метили с использованием детектирующего реактива 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 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% ингибированию 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 Calcsyn (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 ксенотрансплантатов опухоли человека DONH2 у SCID-мышей.

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

Как описано выше, DONH2 представляет собой  $CD20^+CD37^+$  В-лимфобластоидную клеточную линию человека, полученную у пациента с фолликулярной лимфомой. Пять миллионов клеток DONH2 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 интраперитонеально) или 10 мкг CAS-024 (сутки 0, 4, 8 внутривенно) и 10 мг/кг бендамустина (0, 2, 4, 7, 9 интраперитонеально).

#### *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 выживаемости Каплана-Мейера с логарифмическим ранговым критерием для сравнения  
 15 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 DONH2 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  $\geq 20\%$  массы. Эту 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 значительно 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 подтверждали 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  $\geq 20\%$  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.	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
TRU-016	<b>&lt;0,0001<sup>a</sup></b>	н.п.	<b>0,0050</b>	<b>0,01</b>
Бендамустин	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0050</b>	н.п.	<b>&lt;0,0001</b>
TRU-016+ бендамустин	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,01</b>	<b>&lt;0,0001</b>	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 заявок 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:

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

(iii) гуманизированную переменную 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

(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.

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.

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.

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, антигломерулярное заболевание базальной мембраны, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, болезнь Бергера (IgA нефропатию), системную красную волчанку (СКВ), болезнь Крона, язвенный колит, идиопатическую тромбоцитопеническую 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, лимфоплазмочитарную 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 крупноклеточную лимфому, интраваскулярную В-клеточную крупноклеточную лимфому, первичную экссудативную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта.

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, антигломерулярное заболевание базальной мембраны, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, болезнь Бергера (IgA нефропатию), системную красную волчанку (СКВ), болезнь Крона, язвенный колит, идиопатическую тромбоцитопеническую 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, лимфоплазмочитарную 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 крупноклеточную лимфому, интраваскулярную В-клеточную крупноклеточную лимфому, первичную экссудативную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта.

13. Лекарственное средство, содержащее 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.

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 I типа, антигломерулярное заболевание базальной мембраны, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, болезнь Бергера (IgA нефропатию), системную красную волчанку (СКВ), болезнь Крона, язвенный колит, идиопатическую тромбоцитопеническую 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, лимфоплазмочитарную 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 крупноклеточную лимфому, интраваскулярную В-клеточную крупноклеточную лимфому, первичную экссудативную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта.

15. Композиция, содержащая эффективное количество молекулы, специфически 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 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) гуманизованную переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR3 тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO:68, (ii) линкер, и (iii) гуманизованную переменную область легкой цепи;

(b) шарнирную область; и

(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 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 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 флударабина и винкристина.

22. Лекарственное средство по п.20, дополнительно отличающееся тем, что лекарственное средство получено для введения до, одновременно или после второго средства, выбранного из группы, состоящей из флударабина и винкристина.

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

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

(b) шарнирную область; и

(c) иммуноглобулиновые области CH2 и CH3.

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

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, антигломерулярное заболевание базальной мембраны, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, болезнь Бергера (IgA нефропатию), системную красную волчанку (СКВ), болезнь Крона, язвенный колит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), синдром антифосфолипидных антител, нейромиеелит зрительного нерва, рассеянный склероз, аутоиммунное заболевание, дерматомиозит, полимиозит, макроглобулинемию Вальденстрема, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), неходжкинскую лимфому (НХЛ), волосатоклеточный лейкоз, мелкоклеточную лимфому, лимфоплазмочитарную 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 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.

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 получено для введения до, одновременно или после средства, выбранного из группы, состоящей из флударабина и винкристина.

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 флударабина и винкристина.

29. Применение по п.26 или 27, 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-конца: (i) гуманизированную переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR3 тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO:68, (ii) линкер, и (iii) гуманизированную переменную область легкой цепи;

(b) шарнирную область; и

(c) иммуноглобулиновые области CH2 и CH3.

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, антигломерулярное заболевание базальной мембраны, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, болезнь Бергера (IgA нефропатию), системную красную волчанку (СКВ), болезнь Крона, язвенный колит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), синдром антифосфолипидных антител, нейромиеелит зрительного нерва, рассеянный склероз, аутоиммунное заболевание, дерматомиозит, полимиозит, макроглобулинемию Вальденстрема, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), неходжкинскую лимфому (НХЛ), волосатоклеточный лейкоз, мелкоклеточную лимфому, лимфоплазмочитарную 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 крупноклеточную лимфому, интраваскулярную В-клеточную крупноклеточную лимфому, первичную экссудативную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта.

## ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

- <110> АН, Филип  
 САЙМОН, Санди, Александер  
 КЕРВЕНИ, Чарльз, Г.  
 НИЛССОН, Кристи, Энн  
 БРЭДИ, Уилльям  
 ЛЕДВЭТТЕР, Джеффри, А.  
 ХАЙДЭН-ЛЕДВЭТТЕР, 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 No. 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 attttcagct tcctgctaata cagtgcctca  | 60  |
| gtcataattg ccagaggagt cgacatccag atgactcagt ctccagcctc cctatctgca   | 120 |
| tctgtgggag agactgtcac catcacatgt cgaacaagtg aaaatgttta cagttatttg   | 180 |
| gcttggtatc agcagaaaaca gggaaaatct cctcagctcc tggctctctt tgcaaaaacc  | 240 |
| ttagcagaag gtgtgccatc aagggttcagt ggcagtggtat caggcacaca gttttctctg | 300 |
| aagatcagca gcctgcagcc tgaagattct ggaagttatt tctgtcaaca tcattccgat   | 360 |
| aatccgtgga cgttcggtgg aggcaccgaa ctggagatca aaggtggcgg tggctcgggc   | 420 |
| ggtggtgggt cgggtggcgg cggatcgta gcggtccagc tgcagcagtc tggacctgag    | 480 |
| tcggaaaagc ctggcgcttc agtgaagatt tcctgcaagg cttctgggta ctattccact   | 540 |
| ggctacaata tgaactgggt gaagcagaat aatggaaaga gccttgagtg gattggaaat   | 600 |
| attgatcctt attatgggtg tactacctac aaccggaagt tcaagggcaa ggccacattg   | 660 |
| actgtagaca aatcctccag cacagcctac atgcagctca agagtctgac atctgaggac   | 720 |

tctgcagtct attactgtgc aagatcgggc ggcctatgg actactgggg tcaaggaacc 780  
 tcagtcaccg tctcttcaga tctggagccc aaatcttctg acaaaaactca cacatctcca 840  
 ccgtgcccag cacctgaact cttgggtgga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc 900  
 aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc 960  
 cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 1020  
 aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc 1080  
 gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaagggtctc caacaaagcc 1140  
 ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 1200  
 gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1260  
 ctggtcaaag gcttctatcc aagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcaaccg 1320  
 gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg ctggactccg acggctcctt ctctctctac 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	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly			
	130					135					140							
Ser	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							
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 tctcttctct ctgctactct ggctcccaga taccaccgga	60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca 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 aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt	420
gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct	480
ctgaagattt cctgtaaggg atccgggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg	540
cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt	600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc	660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca	720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctctgat	780
caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc	840
ctgggtggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc	900
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgagggtcaag	960
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag	1020
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tcctgcacca ggactggctg	1080
aatggcaagg agtacaagtg caaggctctc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa	1140
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc	1200
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatcca	1260
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg	1320
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag	1380
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcattgaggc 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	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
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
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 taccaccgga 60  
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120  
 ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180  
 ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240  
 aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 300  
 gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360  
 gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420  
 gggagctctg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct 480  
 ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540  
 cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt 600  
 actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgaca gtccatcagc 660  
 accgctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720  
 cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcacc tggtcactgt ctctctgat 780  
 caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc 840  
 ctgggtggac cgtcagtcct cctcttcccc ccaaaaccca aggacacct catgatctcc 900  
 cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 960  
 ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca 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 tgggtcaaagg cttctatcca 1260  
 agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1320  
 cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctcttaca gcaagctcac cgtggacaag 1380  
 agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac 1440

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga

1482

&lt;210&gt; 8

&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; 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	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		

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	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 tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga	60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct	180
ggccaggctc ctaggctcct catctatttt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct	300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa	360
gggaccaagg tggaatatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt	420
gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagt cgaaaaagcc cggagagtct	480
ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg	540
cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt	600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc	660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca	720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcacc tggtcactgt ctctctgat	780
caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc	840
ctgggtggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc	900
cggacccctg aggtcacatg cgtgggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag	960
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag	1020
cagtacaaca gcacgtaccg tgtgggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg	1080

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1140  
 accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1200  
 cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatcca 1260  
 agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1320  
 cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctcttaca gcaagctcac cgtggacaag 1380  
 agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcattgagge 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 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	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> 11  
<211> 1482  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

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

<400> 11  
atggaagccc cagctcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60  
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120  
ctctcctgcc gaacaagtca aaatgtttac agctacttag cctggtacca 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 aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420  
gggaccgggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct 480  
ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540  
cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt 600  
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgaca gtccatcagc 660  
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720

cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctctgat 780  
caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc 840  
ctgggtggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 900  
cggacccctg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 960  
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 1020  
cagtacaaca gcacgtaccg tgtgggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 1080  
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1140  
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1200  
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatcca 1260  
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1320  
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1380  
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac 1440  
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaata ga 1482

<210> 12

<211> 493

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 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

RU 2 531 754 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	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> 13

<211> 1482

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 13

atggaagccc cagctcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga	60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gaacaagtga aagtgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct	180
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct	300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa	360

gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420  
 gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct 480  
 ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540  
 cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt 600  
 actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660  
 accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720  
 cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctctgat 780  
 caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc 840  
 ctgggtggac cgtcagtctt cctcttcccc caaaaccca aggacacct catgatctcc 900  
 cggacccttg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacct tgaggtcaag 960  
 ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca 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 cttctatcca 1260  
 agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccagc 1320  
 cctcccgctg tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1380  
 agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1440  
 cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat 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 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 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

RU 2531754 C2

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 tctcttctct ctgctactct ggctcccaga taccaccgga	60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gagcaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca 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 aggtggcggg ggctcggggc gtggtggatc tggaggaggt	420
gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct	480
ctgaagattt cctgtaaggg atccgggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg	540
cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt	600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc	660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca	720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccg ttggtcactgt ctctctgat	780
caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc	840
ctgggtggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc	900
cggacccttg aggtcacatg cgtggtgggtg gacgtgagcc acgaagaccg tgaggtcaag	960
ttcaactggg acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcc aagacaaagcc 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 tgggtcaaagg cttctatcca	1260
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg	1320
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag	1380
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcagaggc tctgcacaac	1440
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaata 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	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	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
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
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 tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt      60
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga gactgtcacc      120
atcacatgtc gaacaagtga aaatgtttac agttatttgg cttggtatca gcagaaacag      180
ggaaaatctc ctacagctcct ggtctctttt gcaaaaacct tagcagaagg tgtgccatca      240
aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcagcag cctgcagcct      300
gaagattctg gaagttatct ctgtcaacat cattccgata atccgtggac gttcgggtgga      360
ggcacccaac tggagatcaa aggtggcggg ggctcggggc gtggtgggtc ggggtggcggc      420
ggagctagcg aggtgcagct ggtgcagctt ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct      480
ctgaggattt cctgtaaggg atccgggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg      540
cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt      600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc      660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca      720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctcagagc      780
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gcccagcacc tgaactcctg      840
ggtggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg      900
accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc      960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag     1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctacacgtcc tgcaccagga ctggctgaat     1080
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc     1140
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg     1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc     1260
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct     1320
cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc     1380
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac     1440

```

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaata

1479

&lt;210&gt; 18

&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; 18

Met	Glu	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	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	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	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 cagcgagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca 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 ggctcgggcg gtagtggatc tggaggaggt	420
ggagctagcg cggtcagct gcagcagtct ggacctgagt cggaagagcc tggcgcttca	480
gtgaagattt cctgcaaggc ttctgggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg	540
aagcagaata atggaaagag ccttgagtgg attggaaata ttgatcctta ttatggtggt	600
actacctaca accggaagtt caagggaag gccacattga ctgtagacaa atcctccagc	660
acagcctaca tgcagctcaa gagtctgaca tctgaggact ctgcagtcta ttactgtgca	720
agatcggtcg gccctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctcgcagc	780
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gccagcacc tgaactcctg	840
ggtggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg	900
accctgagg tcacatgctt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	1080

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1140  
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1200  
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260  
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320  
cccgtgctgg actccgacgg ctctttcttc ctctacagca agctcacctg ggacaagagc 1380  
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440  
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaata 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

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 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	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					

RU 2531754 C2

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 tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca 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 ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt	420
ggagctagcc aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggcg tggtcagcc tgggaggtcc	480
ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc	540
cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt	600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc	660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca	720

cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctctgagc 780  
gagcccaaatt cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 840  
ggtggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 900  
acccttgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 960  
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020  
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080  
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1140  
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1200  
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260  
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320  
cccgctgctg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380  
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440  
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaata 1479

<210> 22

<211> 492

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 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	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser	Gln			
		130					135					140						
Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	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				

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 cagcgagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
gcggtccagc tgcagcagtc tggacctgag tcggaaaagc ctggcgcttc agtgaagatt 120  
tcctgcaagg cttctgggta ctcatcact ggctacaata tgaactgggt gaagcagaat 180  
aatggaaaga gccttgagtg gattggaaat attgatcctt attatgggtgg tactacctac 240  
aaccggaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 300  
atgcagctca agagtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatcggtc 360

```

ggccctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctctttctgg tggcgggtggc 420
tcggggcggtg gtgggtcggg tggcggcgga tcaggaggag gcgggagtg tagcgaaatt 480
gtgttgacac agtctccagc caccctgtct ttgtctccag gcgaaagagc caccctctcc 540
tgccgaacaa gtgaaaatgt ttacagctac ttagcctggg accaacagaa acctggccag 600
gctcctaggc tcctcatcta ttttgcaaaa accttagcag aaggaattcc agccaggttc 660
agtggcagtg gatccgggac agacttcact ctcaccatca gcagcctaga gcctgaagat 720
tttgcagttt attactgtca acatcattcc gataatccgt ggacattcgg ccaagggacc 780
aaggtggaaa tcaaaggctc gagcgagccc aaatcttctg acaaaaactca cacatctcca 840
ccgtgcccag cacctgaact cctgggtgga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc 900
aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct gaggtcacat gcgtgggtggg ggacgtgagc 960
cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 1020
aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc 1080
gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggctct caacaaagcc 1140
ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggagccccg agaaccacag 1200
gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1260
ctgggtcaaag gcttctatcc aagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1320
gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac 1380
agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1440
atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 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

RU 2531754 C2

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	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	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 tgtctttgtc tccaggcgaa      120
agagccaccc tctcctgccg aacaagtga aatgtttaca gctacttagc ctggtacca a      180
cagaaacctg gccaggctcc taggctcctc atctattttg caaaaacctt agcagaagga      240
attccagcca ggttcagtgg cagtggatcc gggacagact tcaactctcac catcagcagc      300
ctagagcctg aagatttttg agttttattac tgtcaacatc attccgataa tccgtggaca      360
ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa ggtggcggtg gctcggggcg tggtggatct      420
ggaggaggtg gagctagcgc ggtccagctg cagcagtctg gacctgagtc ggaaaagcct      480
ggcgcttcag tgaagatttc ctgcaaggct tctggttact cattcaactgg ctacaatatg      540
aactgggtga agcagaataa tggaaagagc cttgagtga ttggaaatat tgatccttat      600
tatggtggta ctacctacaa ccggaagttc aagggcaagg ccacattgac tgtagacaaa      660
tcctccagca cagcctacat gcagctcaag agtctgacat ctgaggactc tgcagtctat      720
tactgtgcaa gatcggtcgg ccctatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc      780
tcctcgagcg agcccaaadc ttctgacaaa actcacacat ctccaccgtg cccagcacct      840
gaactcctgg gtggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg      900
atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag      960
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg     1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac     1080
tggtgtaatg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc     1140
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacagggtga caccctgccc     1200
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc     1260
tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag     1320
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg     1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg     1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaatga      1488

```

&lt;210&gt; 26

&lt;211&gt; 495

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 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 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 Gly Ser Gly 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

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 tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
gcggtccagc tgcagcagtc tggacctgag tcggaaaagc ctggcgcttc agtgaagatt 120  
tcctgcaagg cttctgggta ctcatctact ggctacaata tgaactgggt gaagcagaat 180  
aatggaaaga gccttgagtg gattggaaat attgatcctt attatgggtg tactacctac 240  
aaccggaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 300  
atgcagctca agagtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatcggtc 360  
ggcctatg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcttctgg tggcggtggc 420  
tcgggcggtg gtgggtcggg tggcggcgga tcaggaggag gcgggagtgc tagcgaaatt 480  
gtgttgacac agtctccagc caccctgtct ttgtctccag gcgaaagagc caccctctcc 540  
tgccgaacaa gtgaaaatgt ttacagctac ttagcctggg accaacagaa acctggccag 600  
gctcctaggc tcctcatcta ttttgcaaaa accttagcag aaggaattcc agccagggtc 660  
agtggcagtg gatccgggac agacttcaact ctaccatca gcagcctaga gcctgaagat 720  
tttgcaagttt attactgtca acatcattcc gataatccgt ggacattcgg ccaagggacc 780  
aaggtggaaa tcaaaggctc gagcgagccc aaatcttctg acaaaaactca cacatgcca 840  
ccgtgcccag cacctgaact cctgggtgga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc 900  
aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc 960  
cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 1020  
aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc 1080  
gtcctgcacc aggactgggt gaatggcaag gagtacaagt gcaagggtct caacaaagcc 1140  
ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 1200  
gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accagggtcag cctgacctgc 1260  
ctggtcaaag gcttctatcc aagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1320

gagaacaact acaagaccac gcctcccgctg ctggactccg acggctcctt ctctctctac 1380  
agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc 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 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

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> 29  
<211> 1479  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

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

<400> 29  
atggaagcac cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120  
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctgggtacca acagaaacct 180  
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240  
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 300  
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360  
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420  
ggagctagcg cgggtccagct gcagcagctt ggacctgagt cggaaaagcc tggcgcttca 480  
gtgaagattt cctgcaaggc ttctgggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540  
aagcagaata atggaaagag ccttgagtgg attggaaata ttgatactta ttatggtggt 600  
actacctaca accggaagtt caagggcaag gccacattga ctgtagacaa atcctccagc 660  
acagcctaca tgcagctcaa gagtctgaca tctgaggact ctgcagtcta ttactgtgca 720  
agatcggtcg gccctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctcctcgagc 780  
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gccagcacc tgaactcctg 840

```

ggtaggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg      900
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc      960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag    1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat    1080
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc    1140
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg    1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc    1260
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct    1320
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcacctg ggacaagagc    1380
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac    1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaataga                            1479

```

<210> 30

<211> 492

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 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

```

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	Gly	Ser	Gly	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		
					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		
					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		
					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 ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120  
 ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180  
 ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240  
 aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 300  
 gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360  
 gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420  
 ggagctagcg cgggtccagct gcagcagtct ggacctgagt cggaaaagcc tggcgcttca 480

gtgaagattt cctgcaaggc ttctggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540  
aagcagaata atggaaagag ccttgagtgg attggaaata ttgataccta ttatgggtgg 600  
actacctaca accggaagtt caagggcaag gccacattga ctgtagacaa atcctccagc 660  
acagcctaca tgcagctcaa gagtctgaca tctgaggact ctgcagtcta ttactgtgca 720  
agatcggtcg gccctatgga ctactggggg caaggaacct cagtcaccgt ctccctcgagc 780  
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 840  
ggtaggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccg 900  
acccctgagg tcacatgctg ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagtcc 960  
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020  
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080  
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1140  
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg 1200  
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260  
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320  
cccgtgctgg actccgacgg ctccctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380  
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440  
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaata 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 Gly Ser Gly 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 tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120

ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca 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 aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420  
ggagctagcc aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggcg tgggccagcc tgggaggtcc 480  
ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc 540  
cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt 600  
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660  
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720  
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctccctcgagc 780  
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 840  
ggtggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg 900  
accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 960  
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagcccg ggaggagcag 1020  
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080  
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1140  
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1200  
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260  
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320  
cccgctgctg actccgacgg ctccctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380  
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc 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 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	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser	Gln	130	135	140	
Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	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

<210> 35

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

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

<400> 35

```

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt      60
gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc      120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctgggtacca 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 aggtggcggg ggctcgggcg gtggaggatc tggaggaggt      420
ggagctagcc aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggcg tggccagcc tgggagggtcc      480
ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc      540
cgccagatgc cggggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt      600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc      660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca      720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcacc cgggtcactgt ctctcagac      780
gagcccaa at cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagcacc tgaactcctg      840
ggtggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg      900
accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc      960
aactggtacg tggacggcgt ggagggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag     1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat     1080
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc     1140
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg     1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc     1260
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct     1320
cccgctgctg actccgacgq ctctttcttc ctctacagca agctcacgt ggacaagagc     1380
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac     1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga                                1479
    
```

<210> 36  
 <211> 492

<212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Белок, специфически связывающийся с CD37  
 <400> 36

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

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly 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

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 tctcttcctc ctgtactctt ggctcccaga taccaccggt	60
gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct	180
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct	300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa	360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt	420
ggggctagcg aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggct tgggccagcc tggagggtcc	480
ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc	540
cgcagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt	600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc	660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca	720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcacc tggtcactgt ctctcagagc	780
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gcccagcacc tgaactcctg	840
ggtggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg	900
accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	1080
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc	1140
atctccaaag ccaaagggca gcccagagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg	1200

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260  
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320  
cccggtgctgg actccgacgg ctcttctctc 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 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 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu  
130 135 140

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly 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 ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc	120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct	180
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc	240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct	300
gaagatcttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa	360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt	420
ggggctagcg aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggct tggccagcc tggagggtcc	480
ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc	540
cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt	600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgaaa gtccatcagc	660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca	720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctcagac	780
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagcacc tgaactcctg	840

```

ggtggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg      900
acccttgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc      960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag    1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat    1080
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc    1140
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacagggtgt acaccctgcc cccatcccgg    1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc    1260
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct    1320
cccggtgctg actccgacgg ctccctcttc ctctacagca agctcacctg ggacaagagc    1380
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac    1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa                                1476

```

<210> 40

<211> 492

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 40

```

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

```

```

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

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly 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 tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60  
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120  
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctgggtacca acagaaacct 180  
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240  
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 300  
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360  
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420  
ggggctagcg aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggct ctgtccagcc tggagggtcc 480

ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc 540  
cgccagatgc cgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatgggtgg 600  
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660  
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720  
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctcagagc 780  
gagcccaaatt cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 840  
gggtggaccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg 900  
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 960  
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020  
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080  
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1140  
atctccaaag ccaaagggca gcccgcagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg 1200  
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260  
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320  
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380  
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440  
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1476

<210> 42

<211> 492

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 42

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

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly 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 cagcgagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120

ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca 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 aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420  
ggggctagcg aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggct ctgtccagcc tggagggtcc 480  
ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc 540  
cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt 600  
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660  
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720  
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctcagagc 780  
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 840  
ggtggaccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 900  
acccttgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagtcc 960  
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020  
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080  
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1140  
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacagggtg acaccctgcc cccatcccgg 1200  
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260  
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320  
cccgtgctgg actccgacgg ctcttctctc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380  
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440  
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1476

<210> 44

<211> 492

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 44

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

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 Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Glu  
 130 135 140

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly 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

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									

<210> 45

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

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

<400> 45  
 atggaagccc cagctcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60  
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120  
 ctctcctgcc gagcaagtca aagtgtttac agctacttag cctggtacca 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 aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420  
 gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct 480  
 ctgaagattt cctgtaaggg atccgggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540  
 cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt 600  
 actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660  
 accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720  
 cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctctgat 780  
 caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgccccagc acctgaactc 840  
 ctgggtggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 900  
 cggacccttg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 960  
 ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca 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 tgggtcaaagg cttctatcca 1260  
 agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccagc 1320  
 cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctctaca gaaagctcac cgtggacaag 1380  
 agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac 1440  
 cactacagc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaata ga 1482

<210> 46  
 <211> 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 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 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

aagcttgccg ccatggaagc cccagcgcag cttctcttcc tcttgctact ctggctccca	60
gataccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca ccctgtcttt gtctccaggc	120
gaaagagcca ccctctcctg ccgagcaagt gaaaatgttt acagctactt agcctggtac	180
caacagaaac ctggccaggc tcctaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac cttagcagaa	240
ggaattccag ccagggttcag tggcagtggg tccgggacag acttcactct caccatcagc	300
agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg	360
acattcggcc aaggggacca ggtggaaatc aaaggtggcg gcggctcggg cgggtggtgga	420
tctggaggag gtgggaccgg tgaggtgcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag	480
cccggagagt ctctgaagat ttctgtgaag ggatccgggt actcattcac tggctacaat	540
atgaactggg tgcgccagat gcccgggaaa ggctctgagt ggatgggcaa tattgatcct	600
tattatggtg gtactaccta caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctccgccgac	660
aagtccatca gcaccgcta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcgga caccgccatg	720
tattactgtg cacgctcagt cggccctttc gactactggg gccagggcac cctggtcact	780
gtctcctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgcccc	840
gcacctgaac tcctgggtgg accgtcagtc ttctcttccc ccccaaaacc caaggacacc	900
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag 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

ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 1260  
 ggctttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320  
 tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcteta cagcaagctc 1380  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1440  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa 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 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 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

RU 2 531 754 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
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
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  
aagcttgccg ccatggaagc cccagcgcag cttctcttcc tctgctact ctggctccca 60  
gataccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca cctgtcttt gtctccaggc 120  
gaaagagcca cctctctctg ccgagcaagt gaaaatgttt acagctactt agcctggtag 180  
caacagaaaac ctggccaggc tcctaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac cttagcagaa 240  
ggaattccag ccaggttcag tggcagtgga tccgggacag acttcactct caccatcagc 300  
agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg 360  
acattcggcc aagggaccaa ggtggaatc aaaggtggcg gtggctcggg cgggtggtgga 420  
tctggaggag gtgggaccgg tgaggtgcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag 480  
cccggagagt ctctgaagat ttctgtgaag ggatccggtt actcattcac tggtacaaat 540  
atgaactggg tgcgccagat gcccgggaaa ggctctgagt ggatgggcaa tattgatcct 600

tattatggtg gtactaccta caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctccgccgac 660  
aagtccatca gcaccgccta cctgcaatgg agcagcctga aggctcggga caccgccatg 720  
tattactgtg cacgctcagt cggccctttc gactcctggg gccagggcac cctgggtcact 780  
gtctcctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgcccc 840  
gcacctgaac tcctgggtgg accgtcagtc ttctcttctc ccccaaaacc caaggacacc 900  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac 960  
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1020  
ccgcggggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtgggtc gcgtcctcac cgtcctgcac 1080  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 1140  
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200  
ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccagggtc gcctgacctg cctgggtcaaa 1260  
ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320  
tacaagacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctctta cagcaagctc 1380  
a 1381

<210> 52

<211> 493

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 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 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	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	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				

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  
aagcttgccg ccatggaagc cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60  
gataccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca ccctgtcttt gtctccaggc 120  
gaaagagcca ccctctctctg ccgagcaagt gaaaatgttt acagctactt agcctggtac 180  
caacagaaac ctggccaggc tcctaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac cttagcagaa 240  
ggaattccag ccaggttcag tggcagtgga tccgggacag acttcactct caccatcagc 300  
agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg 360  
acattcggcc aagggacca ggtggaaatc aaaggtggcg gtggctcggg cgggtggtgga 420  
tctggaggag gtgggaccgg tgaggtgcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag 480  
cccggagagt ctctgaagat ttctgtgtaag ggatccggtt actcattcac tggctacaat 540  
atgaactggg tgcgccagat gcccgggaaa ggctctgagt ggatgggcaa tattgatcct 600  
tattatggtg gtactaccta caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctccgccgac 660  
aagtccatca gcaccgcta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcgga caccgccatg 720  
tattactgtg cacgctcagt cggccctttc gacctctggg gcagaggcac cctgggtcact 780  
gtctcctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgcccc 840  
gcacctgaac tcctgggtgg accgtcagtc ttctcttccc ccccaaaacc caaggacacc 900  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag 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  
ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 1260  
ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320  
tacaagacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta cagcaagctc 1380  
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1440  
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa 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 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 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 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

```

aagcttgccg ccatggaagc cccagctcag cttctcttcc tcttgctact ctggctccca      60
gataccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca ccctgtcttt gtctccaggc      120
gaaagagcca ccctctcctg ccgagcaagt gaaaatgttt acagctactt agcctgggtac      180
caacagaaac ctggccaggc tcttaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac cttagcagaa      240
ggaattccag ccaggttcag tggcagtgga tccgggacag acttcactct caccatcagc      300
agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg      360
acattcggcc aagggacca ggtggaaatc aaaggtggcg gtggctcggg cgggtggtgga      420
tctggaggag gtgggggctag cgaggtgcag ctgggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag      480
cccggagagt ctctgaagat ttctgtgaag ggatccgggt actcattcac tagctacaat      540
atgaactggg tgcgccagat gcccgggaaa ggcttgagggt ggatgggcaa tattgatcct      600
tattatggtg gtactaacta cggccagaag ttccaggggc aggtcactat ctccgccgac      660
aagtccatca gcaccgccta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcgga caccgccatg      720
tattactgtg cacgctcagt cggccctatg gactactggg gccgcggcac cctgggtcact      780
gtctcctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgcccc      840
gcacctgaac tcttgggtgg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc      900
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac      960
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag     1020
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac     1080
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccagcc     1140
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc     1200

```

ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 1260  
 ggctttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320  
 tacaagacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc 1380  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1440  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa 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 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 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	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

aagcttgccg ccatggaagc cccagcgcag cttctcttcc tctgctact ctggctccca	60
gataccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca ccctgtcttt gtctccaggc	120
gaaagagcca ccctctcctg ccgagcaagt gagaatgttt acagctactt agcctggtag	180
caacagaaac ctggccaggc tcctaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac cttagcagaa	240
gggattccag ccagattcag tggcagtggc tccgggacag acttcactct caccatcagc	300
agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg	360
acattcggcc aagggacca ggtggaaatc aaaggtggcg gtggctcggg cgggtgggga	420
tctggaggag gtgggagcgg aggaggagct agcgaggtgc agctggtgca gtctggagca	480
gaggtgaaaa agcccggaga gtctctgaag atttcctgta agggatccgg ttactcattc	540
actggctaca atatgaactg ggtgcgccag atgccggga aaggcctcga atggatgggc	600
aatattgatc cttattatgg tggtagtacc tacaaccgga agttcaaggg ccagggtact	660
atctccgccg acaagtccat cagcaccgcc tacctgcaag gagcagcctg aaggcctcgg	720
acaccgccat gtattactgt gcacgctcag tcggcccttt cgactcctgg ggccagggca	780
ccctggtcac tgtctcgagt tgtccaccgt gccagcacc tgaactcctg ggtggaccgt	840

cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg 900  
 tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccaag aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg 960  
 tggacggcgt ggaggtgcat aatgcccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca 1020  
 cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt 1080  
 acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag 1140  
 ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga 1200  
 ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg 1260  
 tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg 1320  
 actccgacgg ctcccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc 1380  
 aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac tacacgcaga 1440  
 agagcctctc cctgtctccg ggtaaataac 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

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	Gly	Ser	Gly	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  
aagcttgccg ccattggaagc cccagctcag cttctcttcc tctgtctact ctggctccca 60  
gataccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca ccctgtcttt gtctccaggc 120  
gaaagagcca ccctctctctg ccgaacaagt gaaaatgttt acagctactt agcctggtac 180  
caacagaaaac ctggccaggc tcctaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac cttagcagaa 240  
ggaattccag ccaggttcag tggcagtgga tccgggacag acttcactct caccatcagc 300  
agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg 360  
acattcggcc aagggaacca ggtggaaatc aaaggtggcg gtggctcggg cgggtggtgga 420  
tctggaggag gtgggaccgg tgaggtgcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag 480

```

ccccggagagt ctctgaagat ttctgtgaag ggatccggtt actcattcac tggctacaat      540
atgaactggg  tgcgccagat gcccgggaaa ggcttgaggt ggatgggcaa tattgatcct      600
tattatggtg  gtactaccta caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctccgccgac      660
aagtccatca  gcaccgccta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcgga caccgccatg      720
tattactgtg  cacgctcagt cggccctatg gactactggg gccgcggcac cctggtcact      780
gtctcctctg  atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgcccc      840
gcacctgaac  tcctgggtgg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc      900
ctcatgatct  cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac      960
cctgaggtca  agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag     1020
ccgcgggagg  agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac     1080
caggactggc  tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctt ccaacaaagc cctcccagcc     1140
cccatcgaga  aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc     1200
ctgcccccat  cccgggatga gctgaccaag aaccagggtc gcctgacctg cctgggtcaaa     1260
ggcttctatc  caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac     1320
tacaagacca  cgctcccgt  gctggactcc gacggctcct tcttctctta cagcaagctc     1380
accgtggaca  agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag     1440
gctctgcaca  accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa 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 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 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 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

RU 2531754 C2

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 cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60

gataccaccg gtgaaattgt gttgacacag tctccagcca ccctgtcttt gtctccaggc 120

gaaagagcca ccctctcctg ccgaacaagt gaaaatgttt acagctactt agcctggtac 180  
 caacagaaac ctggccaggc tcttaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac cttagcagaa 240  
 ggaattccag ccaggttcag tggcagtgga tccgggacag acttcactct caccatcagc 300  
 agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg 360  
 acattcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaagggtggcg gtggctcggg cgggtggtgga 420  
 tctggaggag gtggggctag cgagggtgcag ctgggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag 480  
 cccggagagt ctctgaggat ttctgtgaag ggatccgggt actcattcac tggctacaat 540  
 atgaactggg tgcgccagat gcccgggaaa ggctctggagt ggatgggcaa tattgatcct 600  
 tattatggtg gtactaccta caaccggaag ttcaaggggc aggtcactat ctccgccgac 660  
 aagtccatca gcaccgccta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcgga caccgccatg 720  
 tattactgtg cacgctcagt cggccctatg gactactggg gccgcggcac cctgggtcact 780  
 gtctcctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgcccc 840  
 gcacctgaac tcttgggtgg accgtcagtc ttctctcttc ccccaaaacc caaggacacc 900  
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 960  
 cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1020  
 ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 1080  
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccagcc 1140  
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200  
 ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 1260  
 ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320  
 tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctctta cagcaagctc 1380  
 accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1440  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga 1494

<210> 88

<211> 493

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 88

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	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	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 2 531 754 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
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
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
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys				485	490	

<210> 89

<211> 45  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Шарнирная область

<400> 89  
 gagccsaaat 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  
 gagccsaaat 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  
 gagccsaaat 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  
 gagccsaaat cttgtgacaa aactcacaca tgtccaccga ggtca

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  
 gagccsaaat 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  
 gagccsaaat 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  
 gagccsaaat 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

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Шарнирная область

&lt;400&gt; 103

gagccsaaat cttgtgacaa aactcacaca tctccaccgt gctca

45

&lt;210&gt; 104

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Шарнирная область

&lt;400&gt; 104

Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	Pro	Cys	Ser
1				5					10					15

&lt;210&gt; 105

&lt;211&gt; 45

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Шарнирная область

&lt;400&gt; 105

gagccsaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gccca

45

&lt;210&gt; 106

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Шарнирная область

&lt;400&gt; 106

Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	Pro	Cys	Pro
1				5					10					15

&lt;210&gt; 107

&lt;211&gt; 45

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Шарнирная область

&lt;400&gt; 107

gagccsaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gctca

45

&lt;210&gt; 108

&lt;211&gt; 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

gagccsaaat 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

gagccsaaat 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 ctctctcgg ggatacgacc catacgtgtc cccgctgtcc tgaaccgaag 60  
tcctgcgata cgctccgcc atgtccacgg tgcccagagc ccaaattcatg cgatacgccc 120  
ccaccgtgtc cccgctgtcc tgaaccaaaag tcatgcgata cccaccacc atgtccaaga 180  
tgccca 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

gagccsaaat cttctgacac acctccccca tgccsacggt 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 acctccccc tccccacggt 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 cttctgacac acctccccc tccccacggt 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 acctccccc tccccacggt gccc

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	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

<400> 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		

<210> 160

<211> 32

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Каркасная область

<400> 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		

<210> 161

<211> 11

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Каркасная область

<400> 161

Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
1				5					10	

<210> 162

<211> 11

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Каркасная область

<400> 162

Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
1				5					10	

<210> 163

<211> 11

<212> Белок

<213> 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

<400> 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			

<210> 171

<211> 23

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Каркасная область

<400> 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			

<210> 172

<211> 23

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Каркасная область

<400> 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			

<210> 173

<400> 173

000

<210> 174

<400> 174

000

<210> 175

<211> 23

<212> Белок

<213> 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

<400> 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

<210> 180

<211> 23

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Каркасная область

<400> 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

<210> 181

<211> 23

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Каркасная область

<400> 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

<210> 182

<211> 15

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Каркасная область

<400> 182

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 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

<400> 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		

<210> 199

<400> 199  
000

<210> 200

<400> 200  
000

<210> 201

<400> 201  
000

<210> 202

<400> 202  
000

<210> 203

<211> 32

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Каркасная область

<400> 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		

<210> 204

<400> 204  
000

<210> 205

<211> 32

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Каркасная область

<400> 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>

<223> CDR

<400> 218

Ser Val Gly Pro Phe Asp Ile  
1 5

<210> 219

<211> 7

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CDR

<400> 219

Ser Val Gly Pro Phe Asp Leu  
1 5

<210> 220

<211> 9

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CDR

<400> 220

Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr  
1 5

<210> 221

<211> 1530

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 221

aagcttgccg ccattggaagc cccagctcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca	60
gataccaccg gagaggtgca gctggtgcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccggagag	120
tctctgaaga ttctctgtaa gggctccggt tactcattca ctggctacaa tatgaactgg	180
gtgcgccaga tgcccgggaa aggcctcgag tggatgggca atattgatcc ttattatggt	240
ggtactacct acaaccggaa gttcaagggc caggtcacta tctccgccga caagtccatc	300
agcaccgcct acctgcaatg gagcagcctg aaggcctcgg acaccgccat gtattactgt	360
gcacgctcag tcggcccttt cgactcctgg ggccagggca ccctgggtcac tgtctcctct	420
gggggtggag gctctgggtg cggtggctct gccggagggt gatccggtgg cggcggatct	480

ggcgggggtg gctctgaaat tgtgttgaca cagtctccag ccaccctgtc tttgtctcca 540  
ggcgaaagag ccaccctctc ctgccgagca agtgaaaatg tttacagcta cttagcctgg 600  
taccaacaga aacctggcca ggctcctagg ctctctcatct attttgcaaa aaccttagca 660  
gaaggaattc cagccaggtt cagtggcagt ggctccggga cagacttcac tctcaccatc 720  
agcagcctag agcctgaaga ttttgagtt tattactgtc aacatcattc cgataatccg 780  
tggacattcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaagggtg atcaggagcc caaatcttct 840  
gacaaaactc acacatctcc accgtgcca gcacctgaac tcctgggtgg accgtcagtc 900  
ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 960  
tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 1020  
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 1080  
cgtgtgggtc gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1140  
tgcaagggtc ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1200  
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggatga gctgaccaag 1260  
aaccagggtc gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag 1320  
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1380  
gacggctcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1440  
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1500  
ctctccctgt ctccgggtaa atgatctaga 1530

<210> 222

<211> 503

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 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	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	130	135	140	
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	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	

RU 2531754 C2

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 Gly Gly Ser Gly 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 Gly Ser Gly 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 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 Gly Ser Gly 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 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15  
 Gly Gly Gly Ser Gly 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> переменный 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	Gly	Thr	Glu	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 237

<211> 107

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> вариабельный домен легкой цепи

<400> 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							

<210> 238

<211> 107

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> вариабельный домен легкой цепи

<400> 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	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					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	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val		
			100					105					110				
Thr	Val	Ser	Ser														
		115															

<210> 244  
 <211> 116  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> переменный домен тяжелой цепи

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	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val		
			100					105					110				
Thr	Val	Ser	Ser														
		115															

<210> 245  
 <211> 116  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> переменный домен тяжелой цепи

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		

[illegible]

<210> 246

<211> 217

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> домены CH2 and CH3 IgG1 человека

 $\langle 400 \rangle$  246

Ala 1	Pro	Glu	Leu	Leu 5	Gly	Gly	Pro	Ser	Val 10	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro 15	Lys
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							

<210> 247

<211> 473

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

 $\langle 220 \rangle$ 

<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 Gly Thr Glu Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
    100             105             110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly 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 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 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 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 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 Gly Ser  
                           100                          105                          110  
 Gly 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 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

<210> 250

<211> 473

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Белок, специфически связывающийся с CD37

<400> 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 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 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 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
    115                                120                                125
Gly Gly Ser Gly 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					240
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					320
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					400
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						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 Gly Ser Gly 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 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	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
		115					120						125		
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	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	Gly	Ser
			100					105					110		
Gly	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											

<210> 255  
 <211> 15  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Шарнирная область

<400> 255  
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro  
 1 5 10 15

<210> 256  
 <211> 15  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Шарнирная область

<400> 256  
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser  
 1 5 10 15

<210> 257  
 <211> 15  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Шарнирная область

<400> 257  
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro  
 1 5 10 15

<210> 258  
 <211> 15  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Шарнирная область

<400> 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 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	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	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; Бeлoк

&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 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 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 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; 268

&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; 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 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 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

```

&lt;210&gt; 269

&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; 269

```

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	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	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	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 Xaa Asp Lys Ser Xaa Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Xaa Gln Xaa Xaa Ser Leu Xaa 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 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 Gly Ser Gly 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 Gly Ser Gly 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 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 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

<220>

<223> Линкерный пептид

<400> 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
1 5

<210> 286

<211> 12

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Линкерный пептид

<400> 286

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
1 5 10

<210> 287

<211> 16

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Линкерный пептид

<400> 287

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
1 5 10 15

<210> 288

<211> 20

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Линкерный пептид

<400> 288

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
1 5 10 15  
Gly Gly Gly Ser  
20

<210> 289

<211> 6

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Линкерный пептид

<400> 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 Gly Ser Gly 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 Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Gly Ser Gly 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 Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser  
 20 25 30

Тяжелая цепь

	.....FR1.....	CDR1_	.....FR2.....	CDR2
G28-1	AVQLQQSGPESEKPGASVKISCKASGYSFT	GYNMN	WVKQNNGKSLEWIG	NIDPYYGGTTYNRKFKG
CAS-024	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT	GYNMN	WVRQMPGKGLEWMG	NIDPYYGGTTYNRKFKG
Консенсус	-VQL-QSG-E--KPG-S-KISCK-SGYSFT	GYNMN	WV-Q--GK-LEW-G	NIDPYYGGTTYNRKFKG

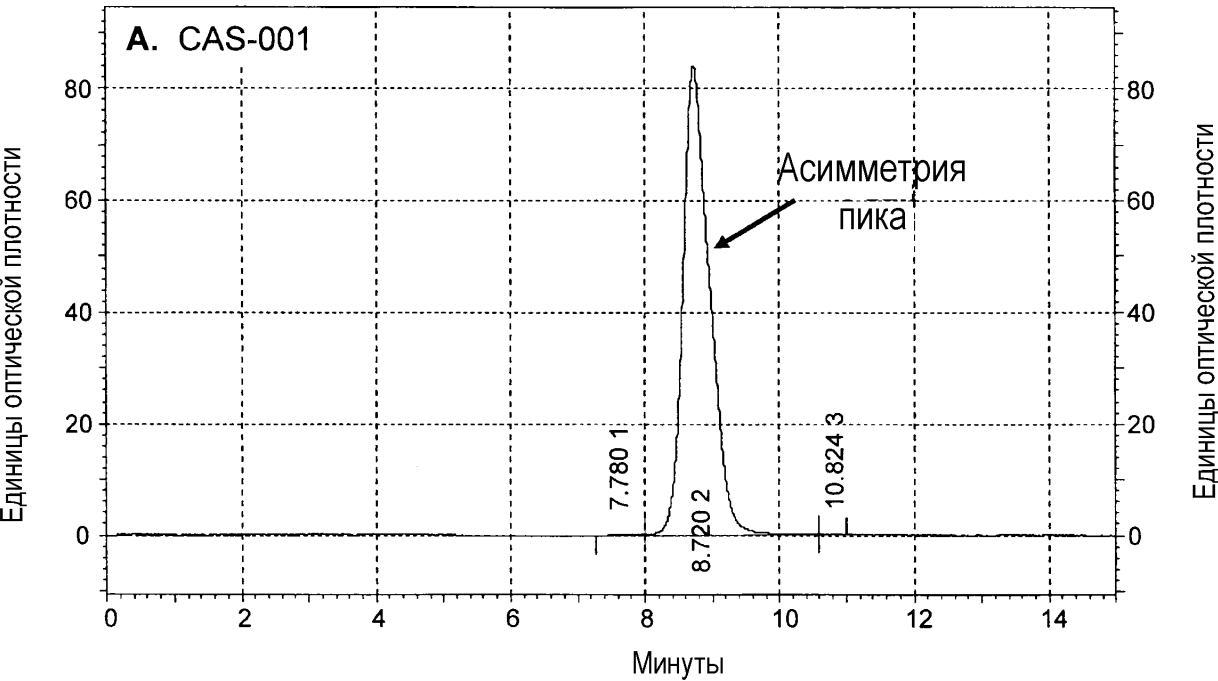
	.....FR3.....	CDR3	.....FR4....
G28-1	KATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCAR	SVGPM DY	WGQGTSTVTVSS
CAS-024	QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	SVGPFD S	WGQGT LVTVSS
Консенсус	--T---DKS-STAY-Q--SL---D-A-YCAR	SVGP-D-	WGQGT-VTVSS

Легкая цепь

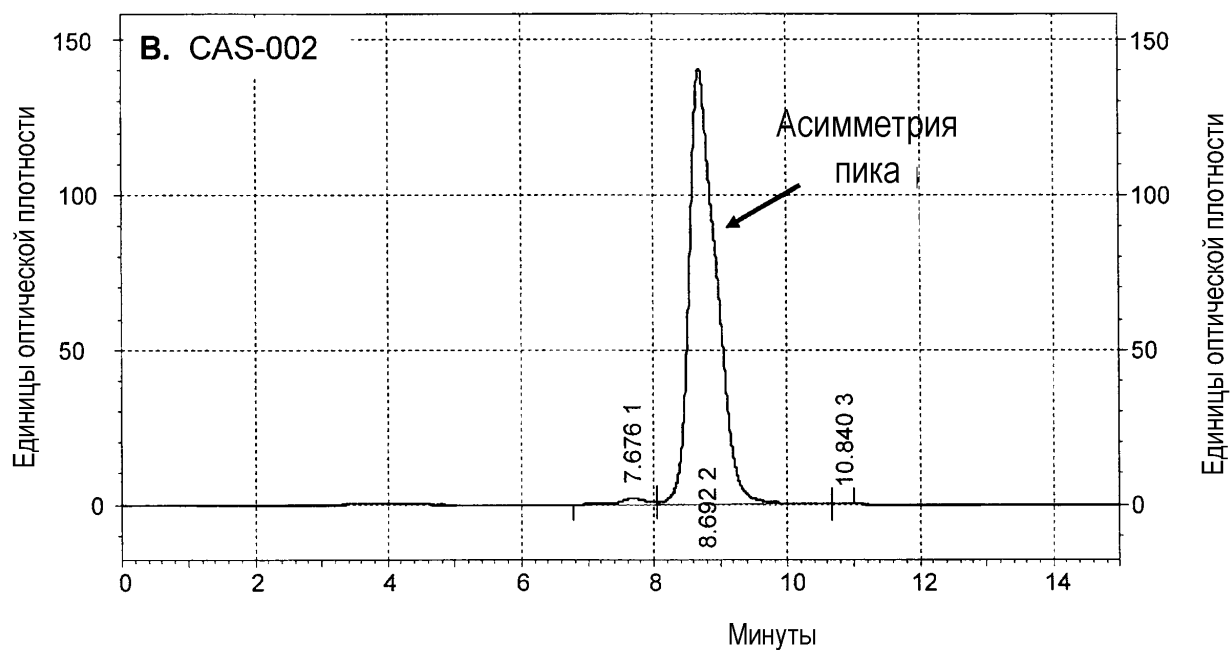
	.....FR1.....	CDR1	.....FR2.....	CDR2
G28-1	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC	RTSENVYSYLA	WYQQKQKGKSPQLLV S	FAKTLAE
CAS-024	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	RASENVYSYLA	WYQQKPGQAPRLLI Y	FAKTLAE
Консенсус	-I--TQSPATLS-S-GE--T--C	R-SENVYSYLA	WYQQK-G--P-LL--	FAKTLAE

	.....FR3.....	CDR3	.....FR4....
G28-1	GVPSRFSGSGSGTQFSLKISSLPEDSGSYFC	QHHS DNPWT	FGGGTELEIK
CAS-024	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYC	QHHS DNPWT	FGQGTKVEIK
Консенсус	G-P-RFSGSGSGT-F-L-ISSL-PED---Y-C	QHHS DNPWT	FG-GT--EIK

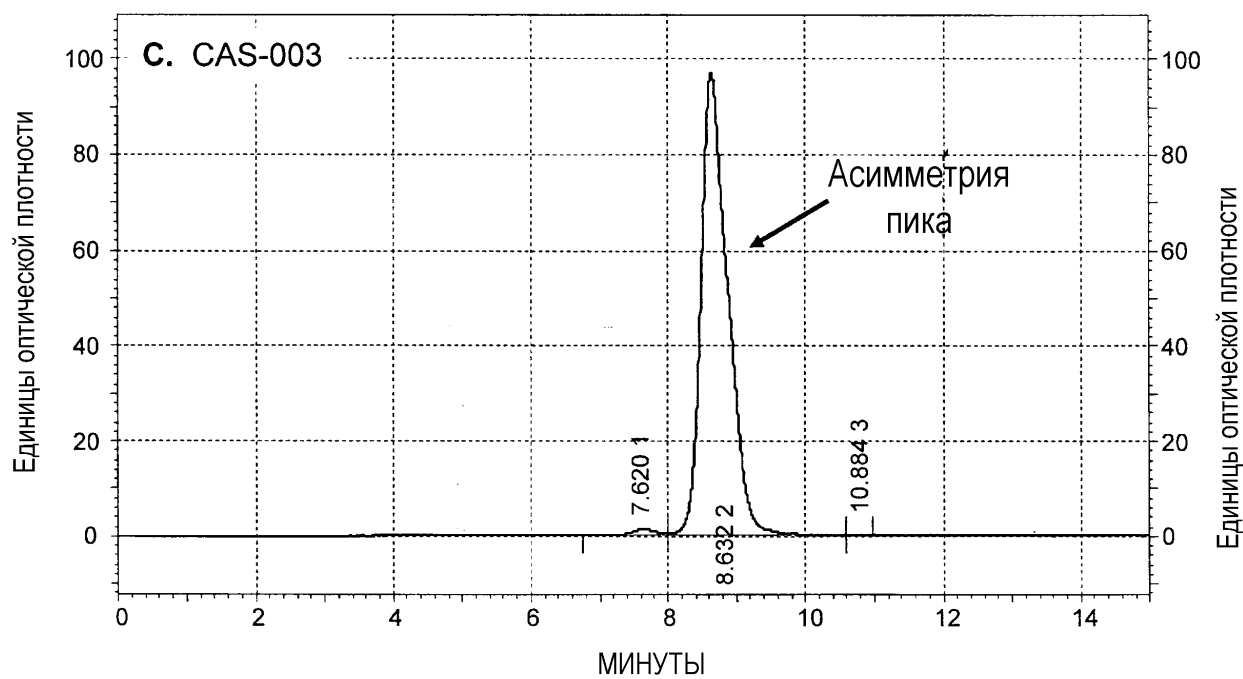
ФИГ.1



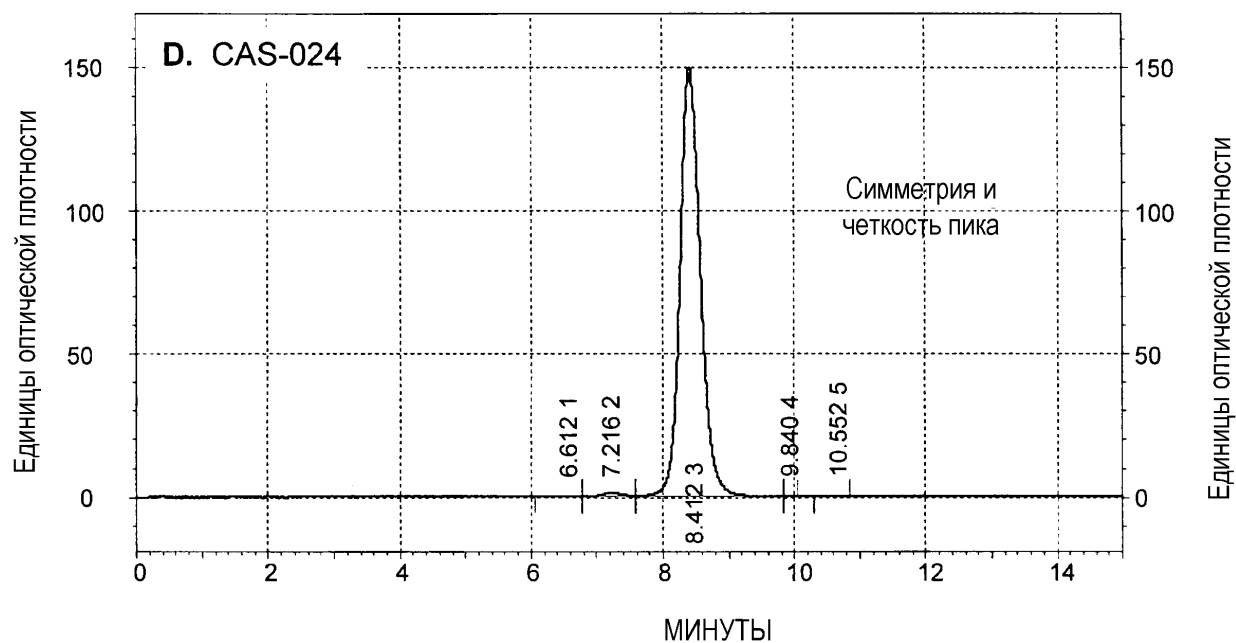
ФИГ.2А



ФИГ.2В

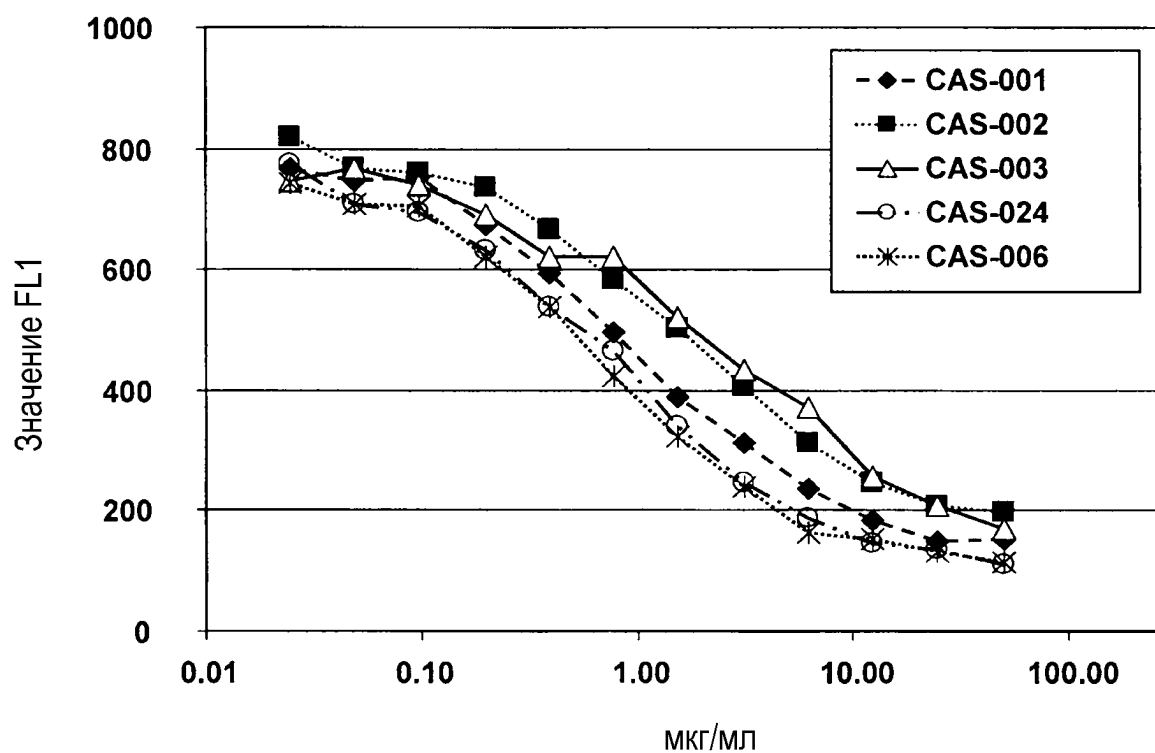


ФИГ.2С



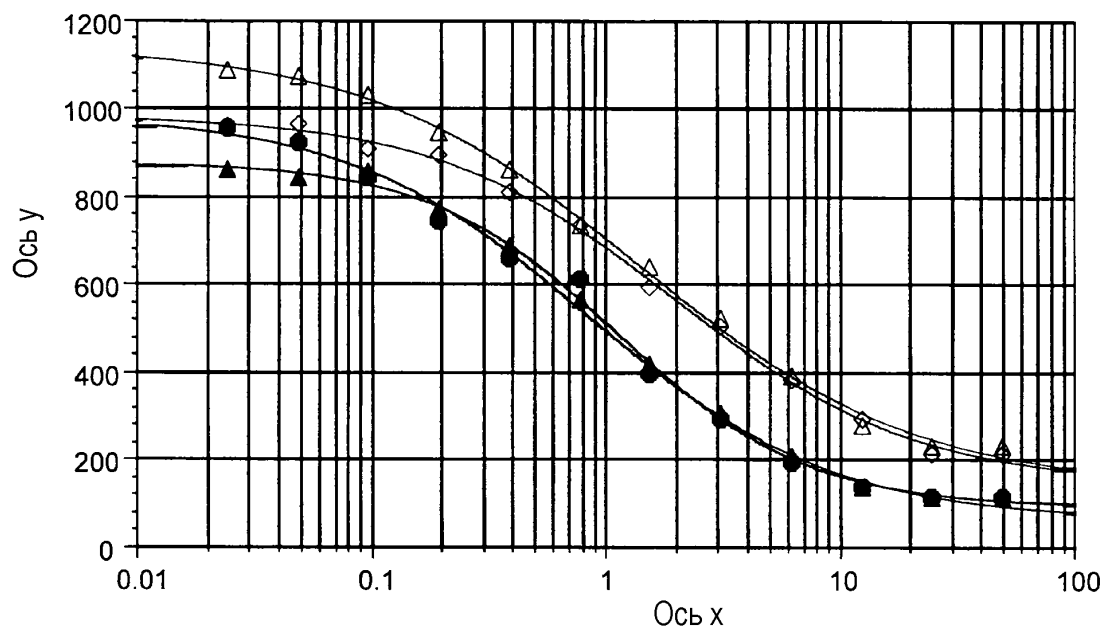
ФИГ.2D

Конкуренция с CAS-006, меченым FMAT Blue



ФИГ.3

## CAS002-CAS003-CAS-024 относительно SMIP-016



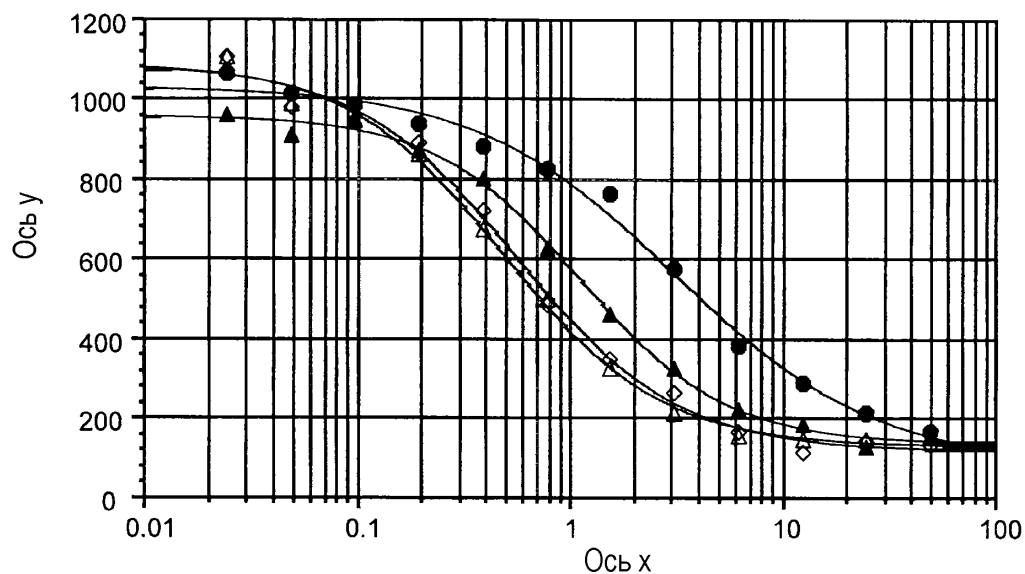
4-P Fit:  $y = (A - D) / (1 + (x/C)^B) + D$ :

	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>R<sup>2</sup></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



4-P Fit:  $y = (A - D) / (1 + (x/C)^B) + D$ :

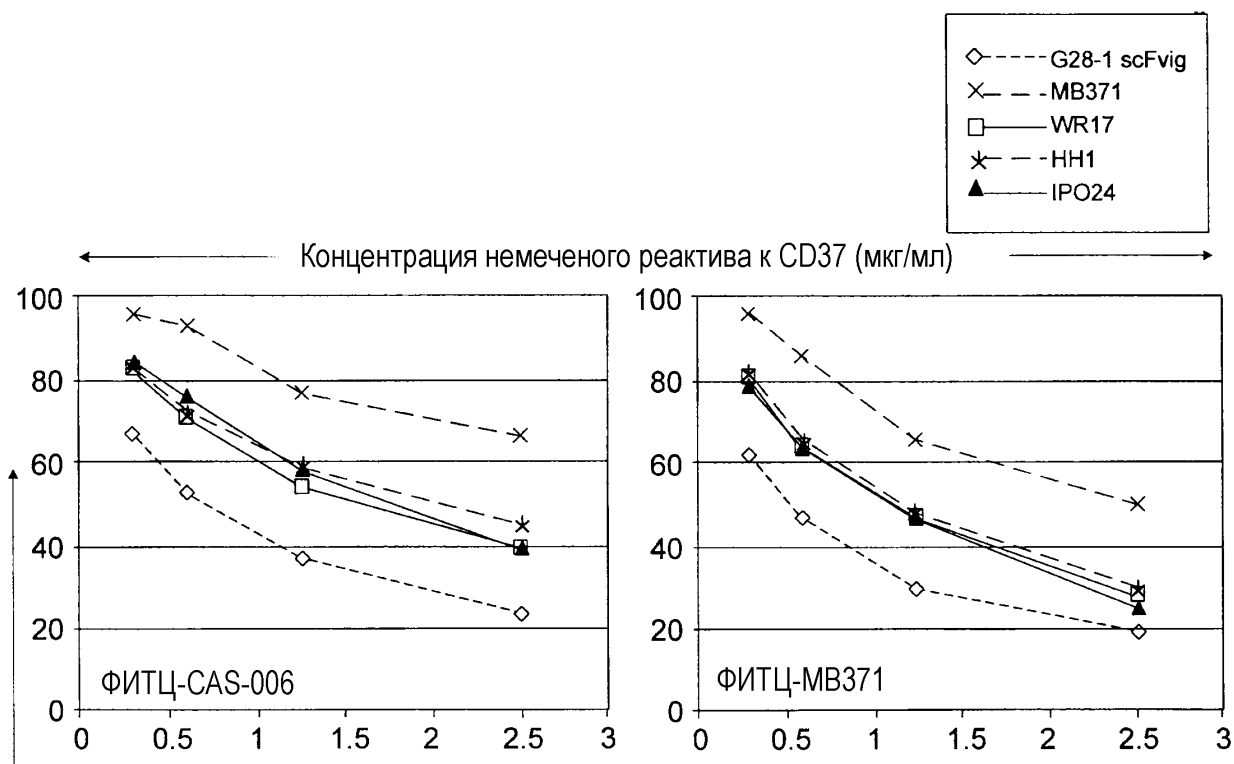
- △ График № 4 (CAS014: концентрация в зависимости от среднего значения)  
 ◇ График № 5 (CAS017: концентрация в зависимости от среднего значения)  
 ● График № 6 (CAS003: концентрация в зависимости от среднего значения)  
 ▲ График № 8 (SMIP016: концентрация в зависимости от среднего значения)

<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>R<sup>2</sup></u>
1.09e+03	1.17	0.493	128	0.996
1.09e+03	1.14	0.57	116	0.995
1.03e+03	0.92	3.21	82.7	0.994
958	1.26	1.14	135	0.997

Вариант подбора кривой – значение с постоянным весом

ФИГ.4В

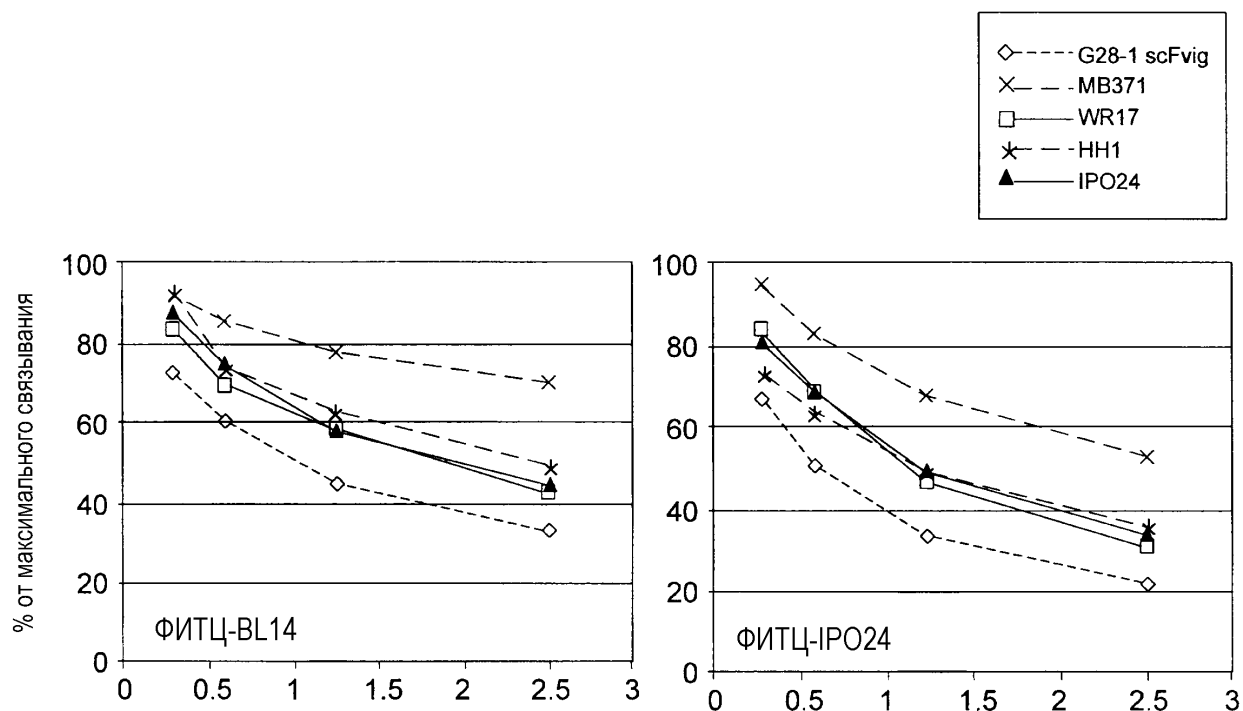
Немеченый реактив к CD37



ФИГ.5А

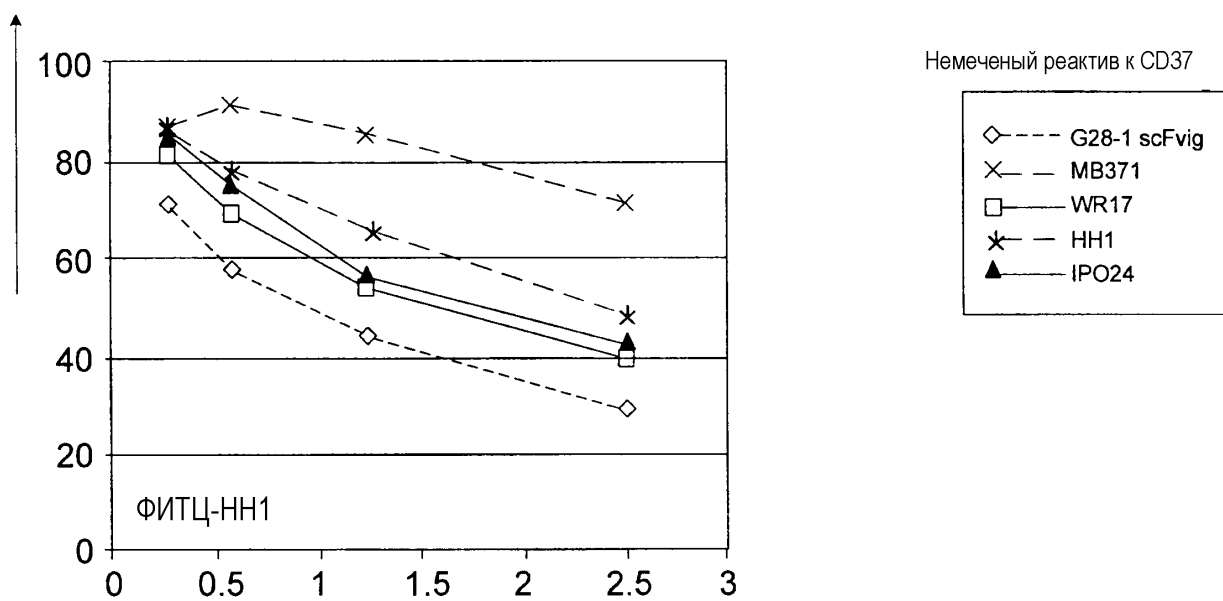
ФИГ.5В

Немеченый реактив к CD37

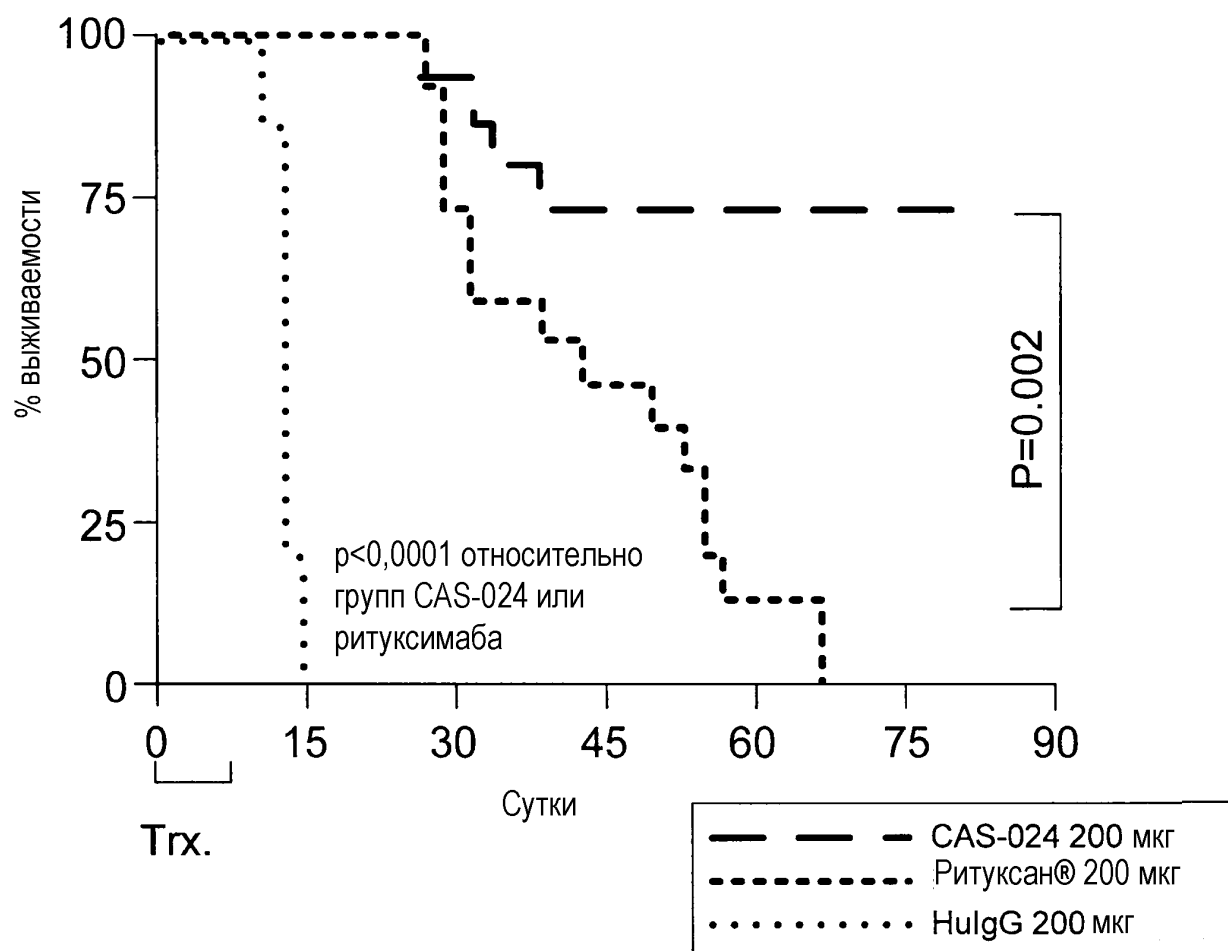


ФИГ.5С

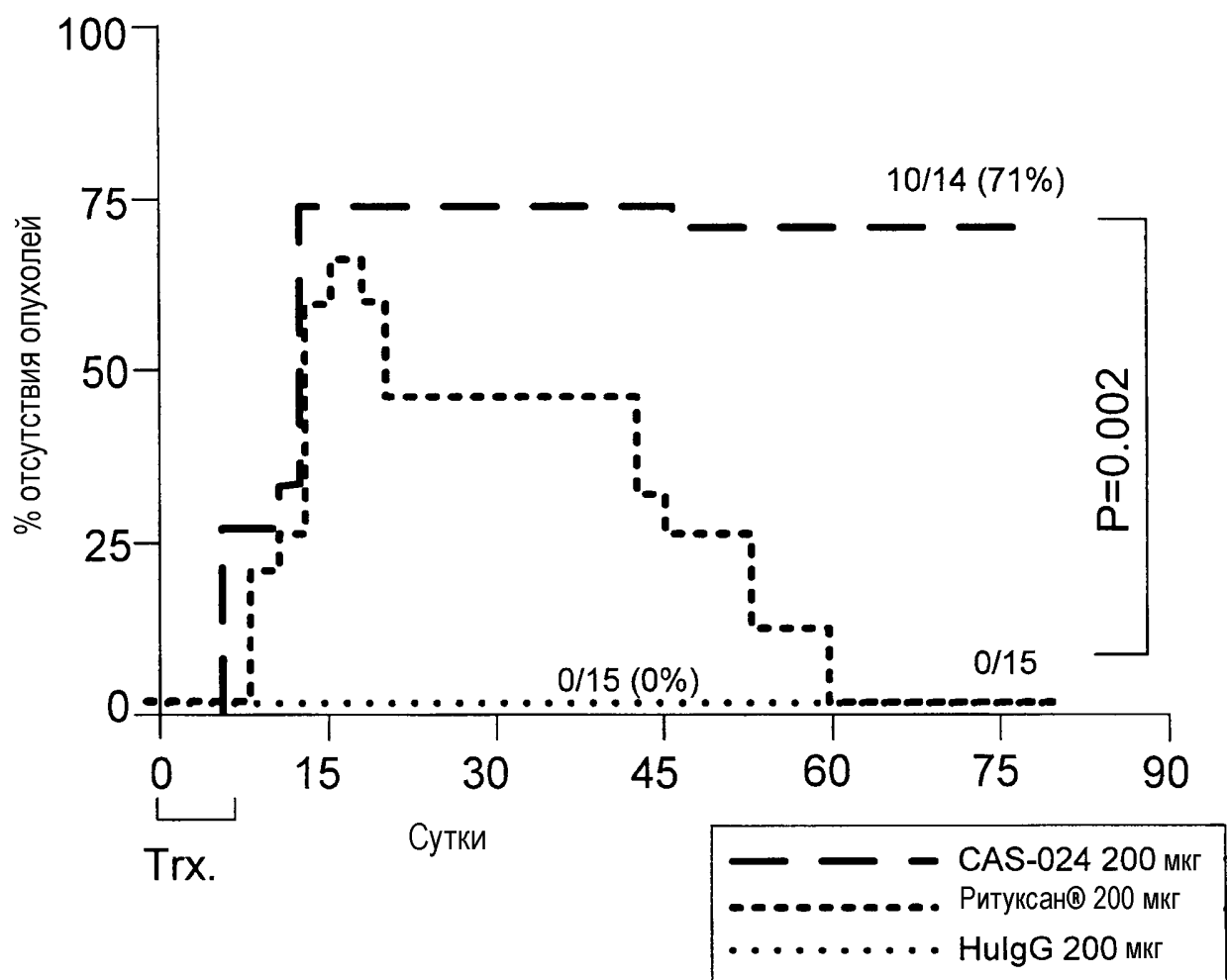
ФИГ.5D



ФИГ.5Е

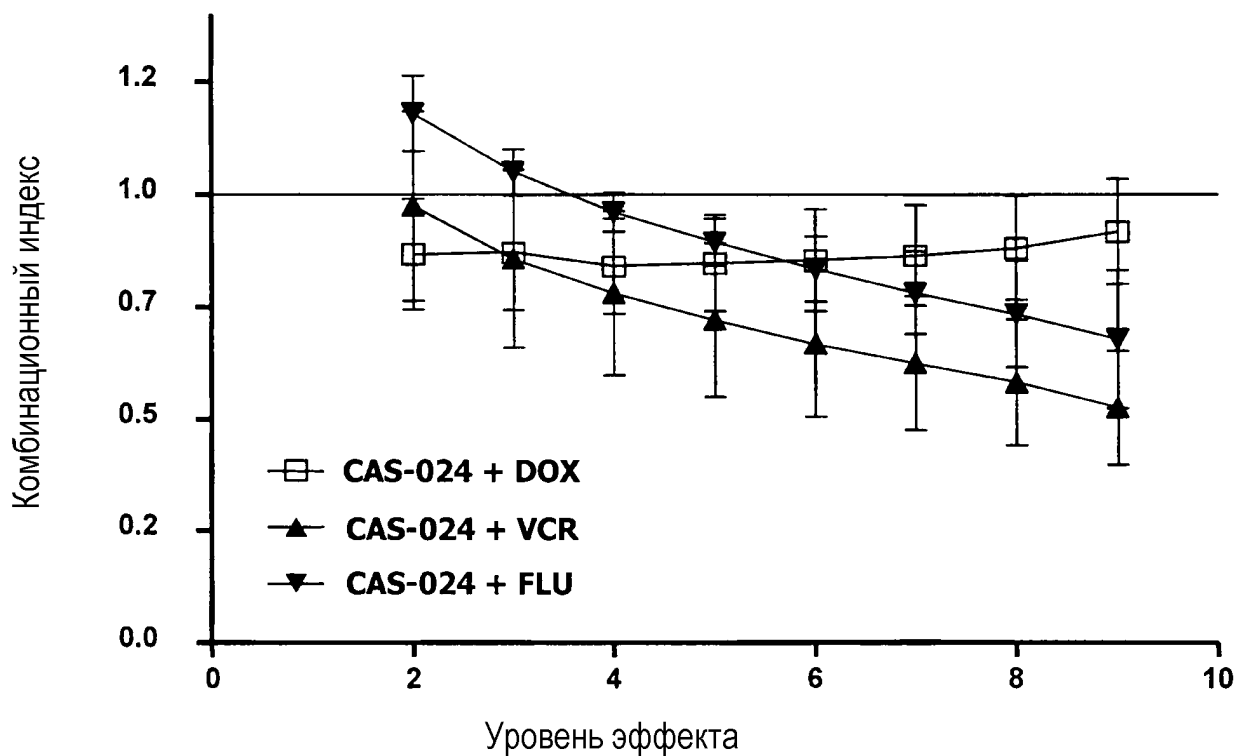


ФИГ.6А



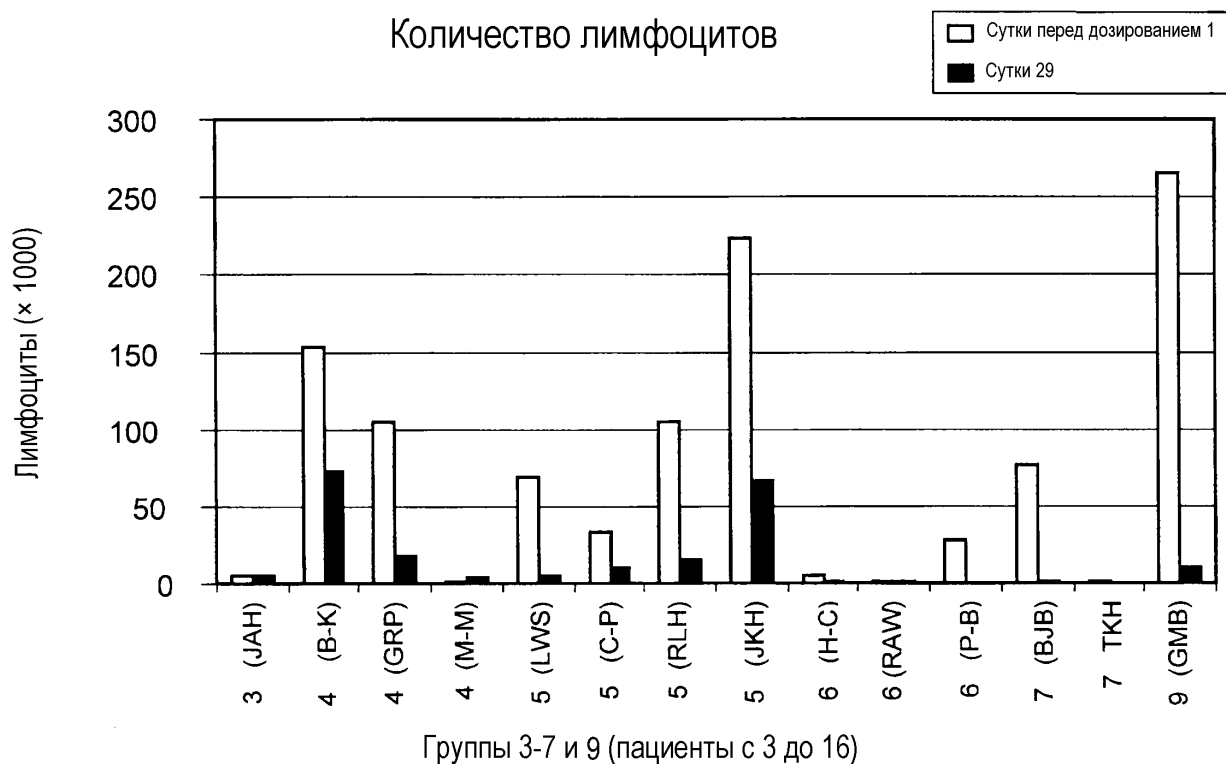
ФИГ.6В

## Комбинированное действие на Rec-1 ЛКМЗ



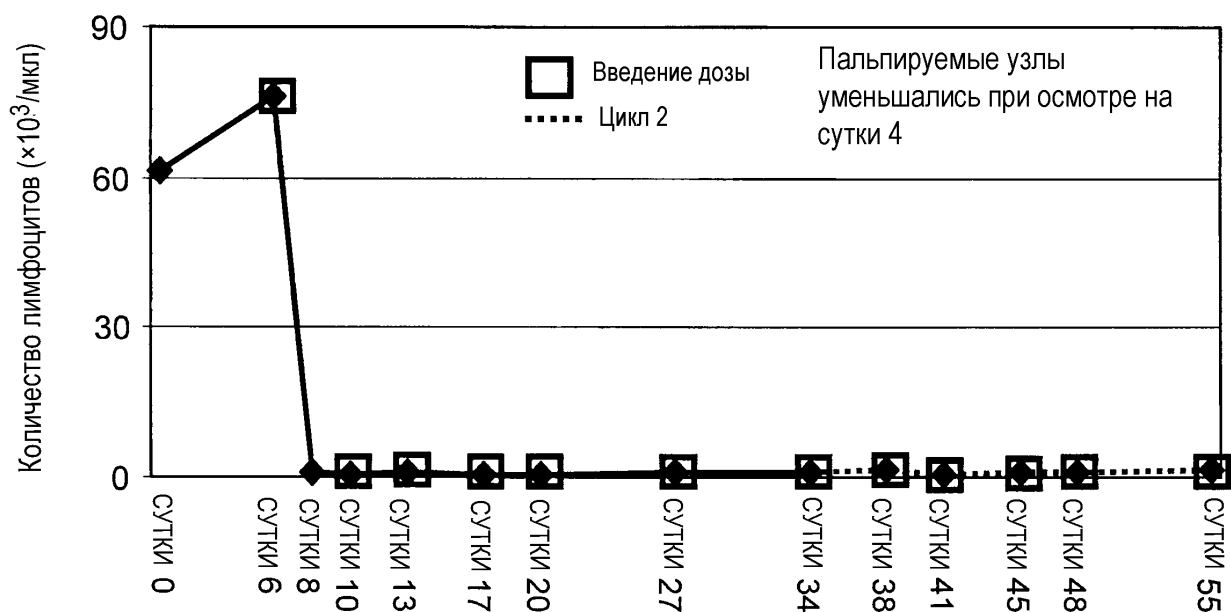
ФИГ.7

## Количество лимфоцитов



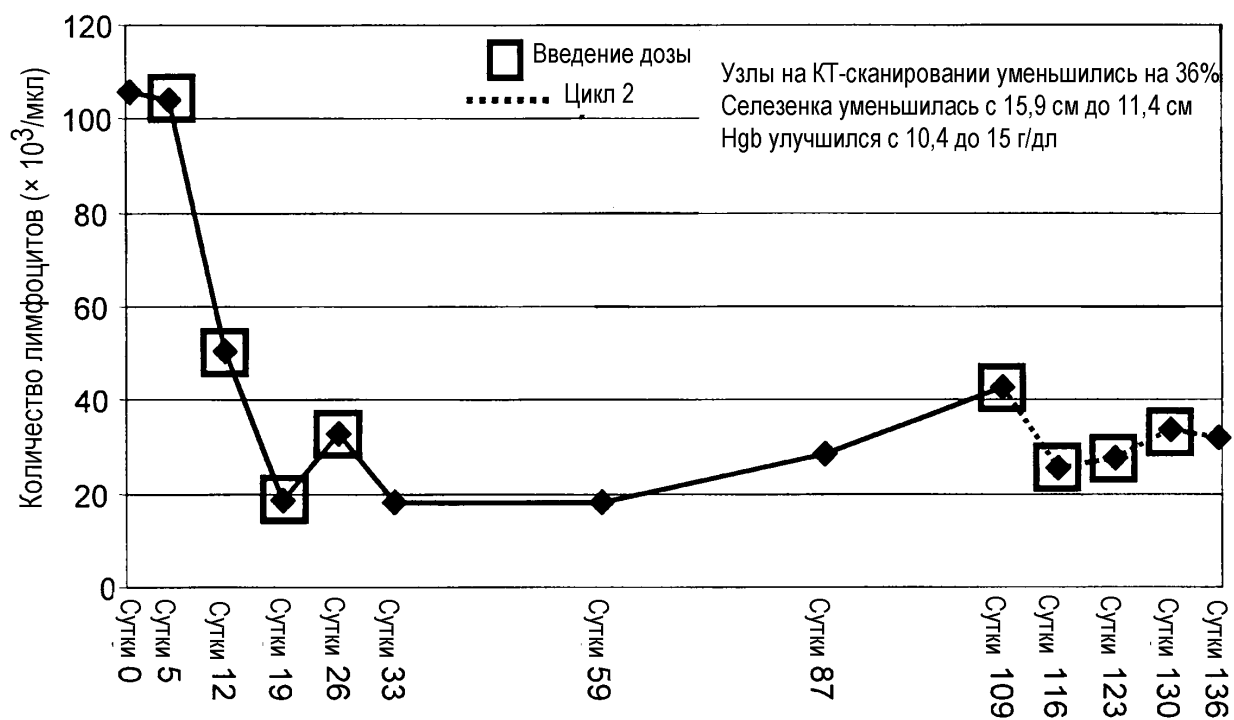
ФИГ.8

## Пациент BJB



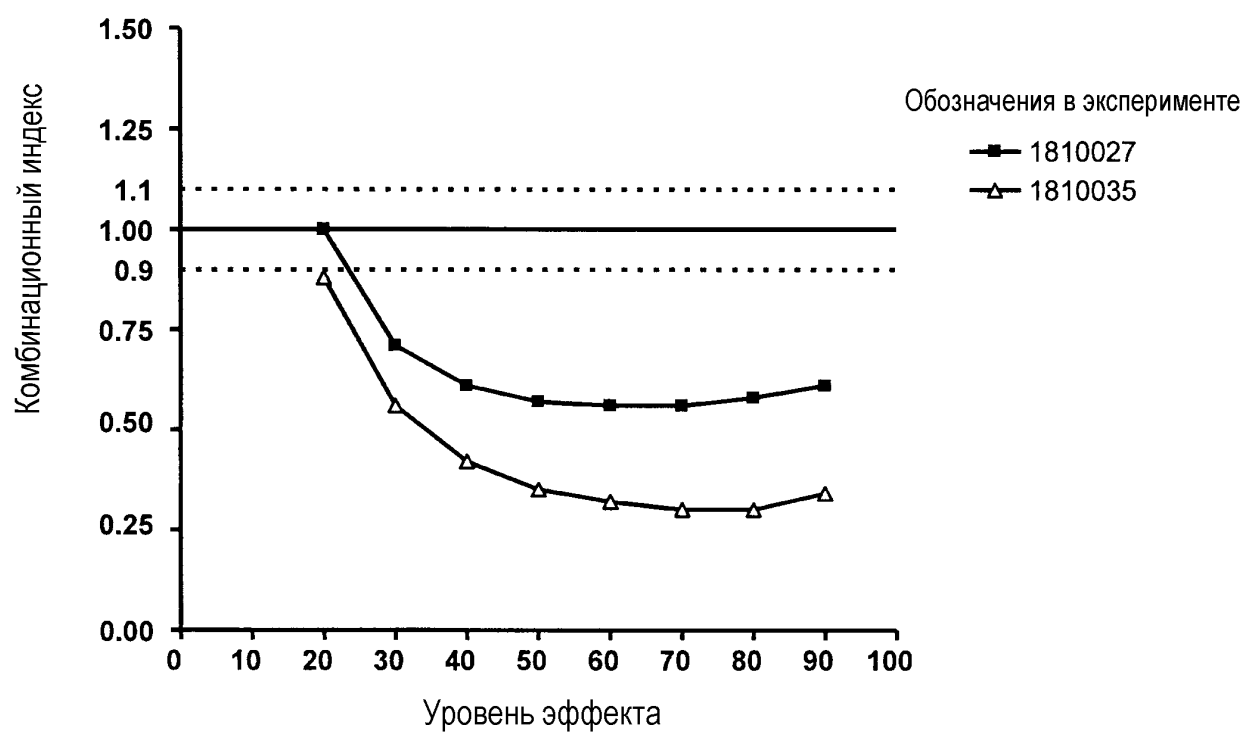
ФИГ.9

## Пациент GRP



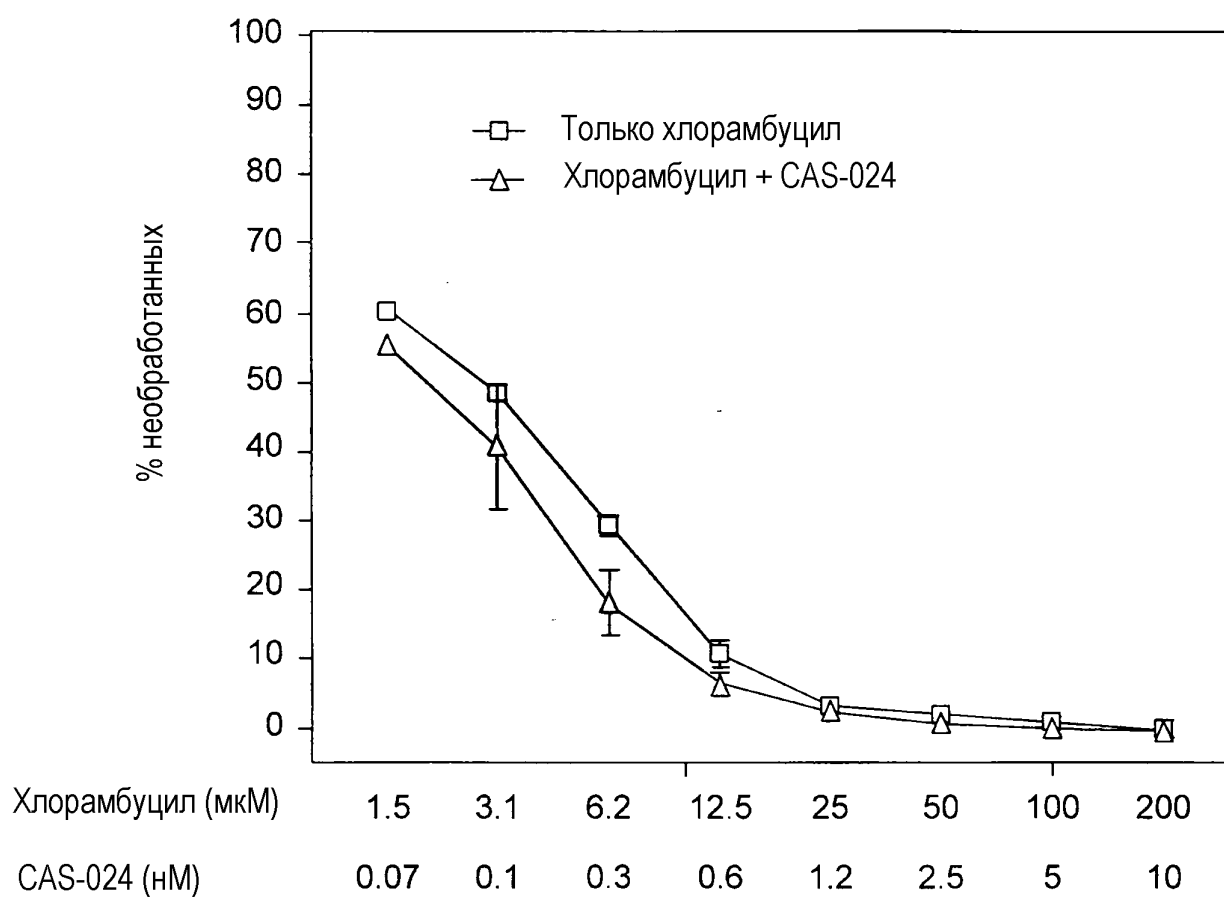
ФИГ.10

Значения комбинационных индексов для CAS-024 + бендамустин относительно Rec-1



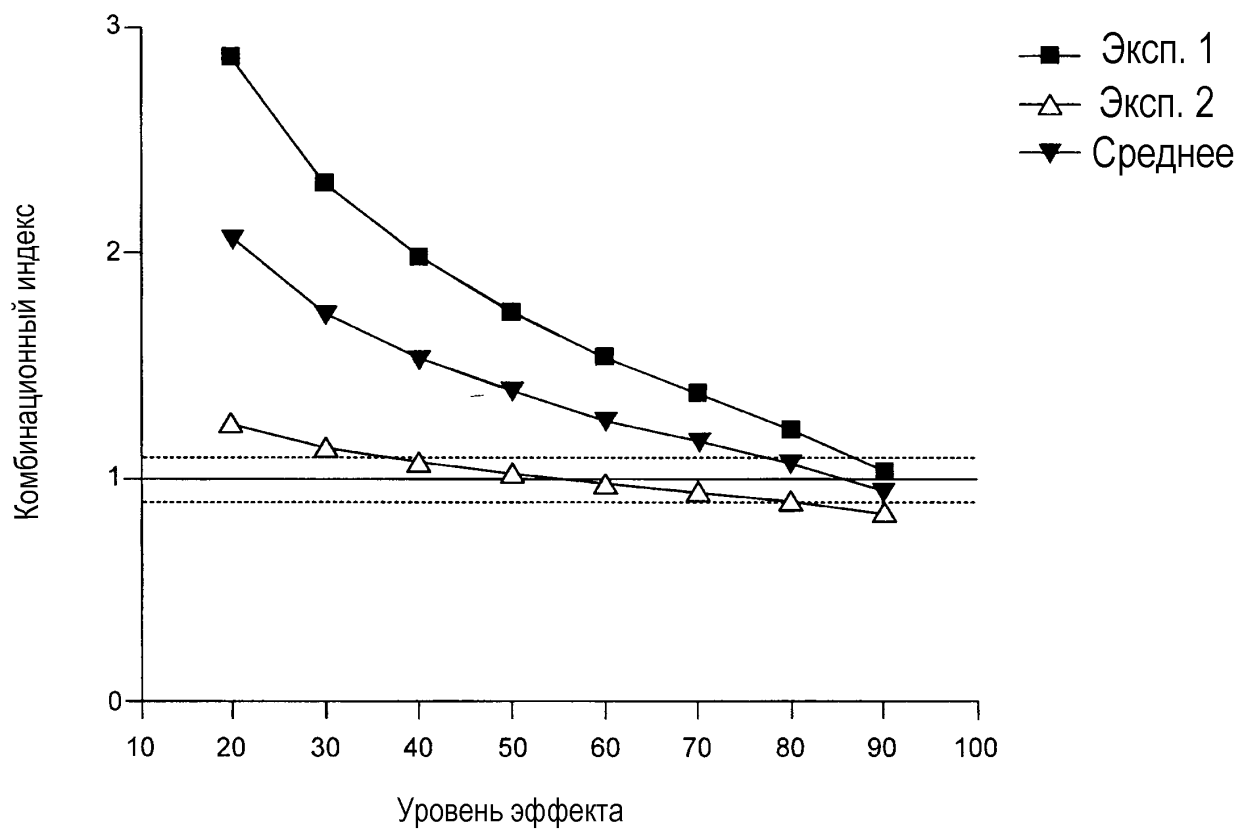
ФИГ.11

## Активность против SU-DHL-6

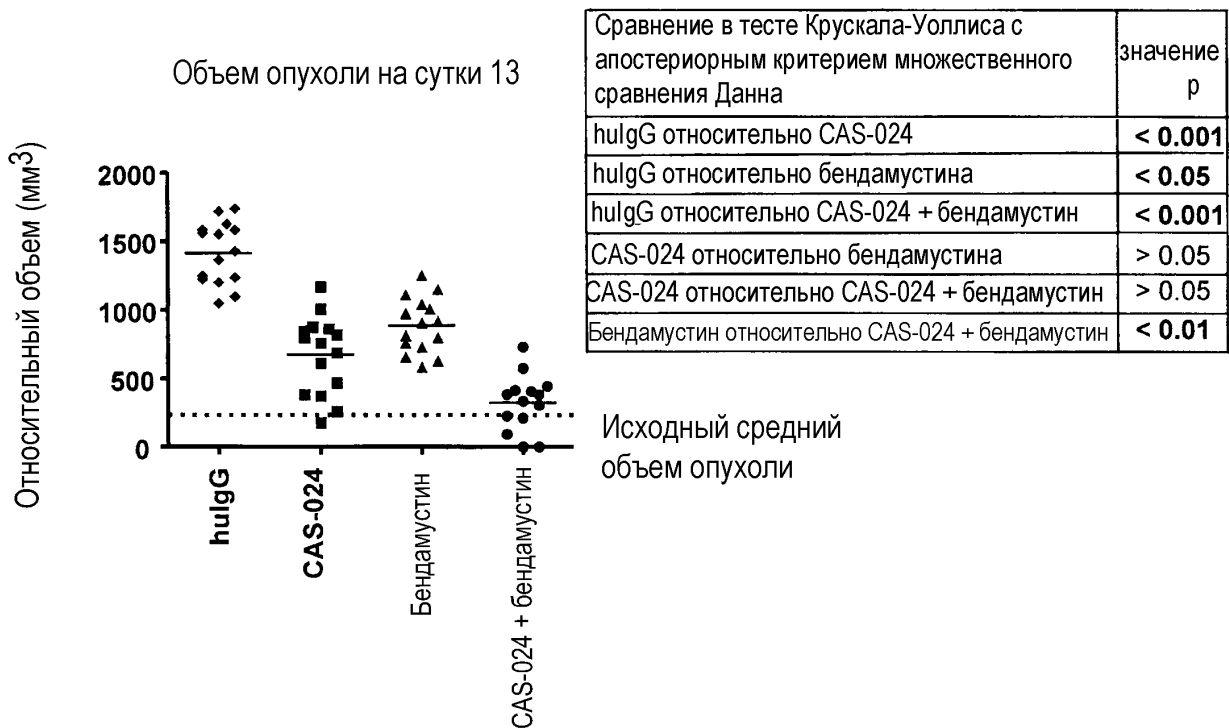


ФИГ.12

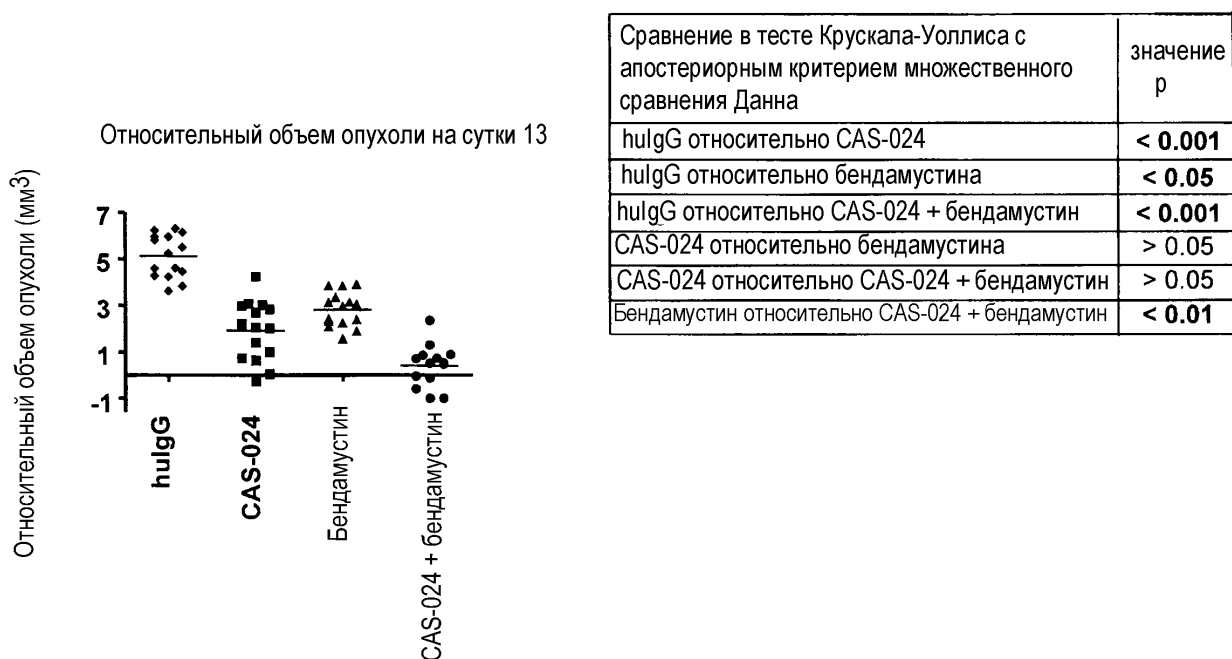
Комбинационный анализ CAS-024 и хлорамбуцила против SU-DHL-6



ФИГ.13

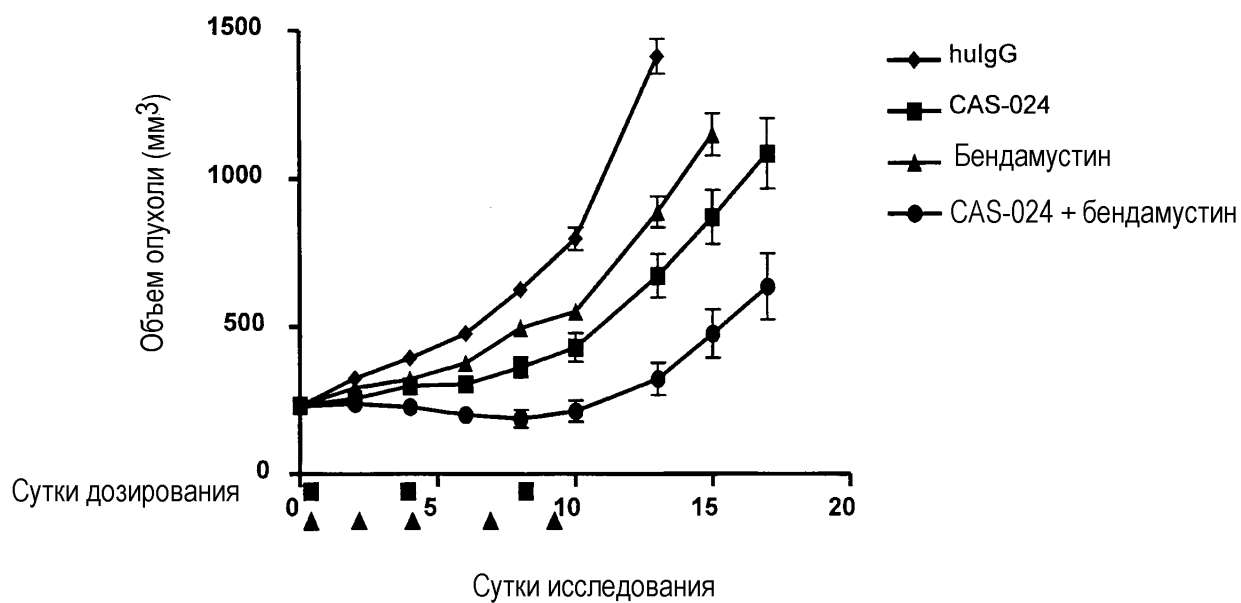


ФИГ.14А

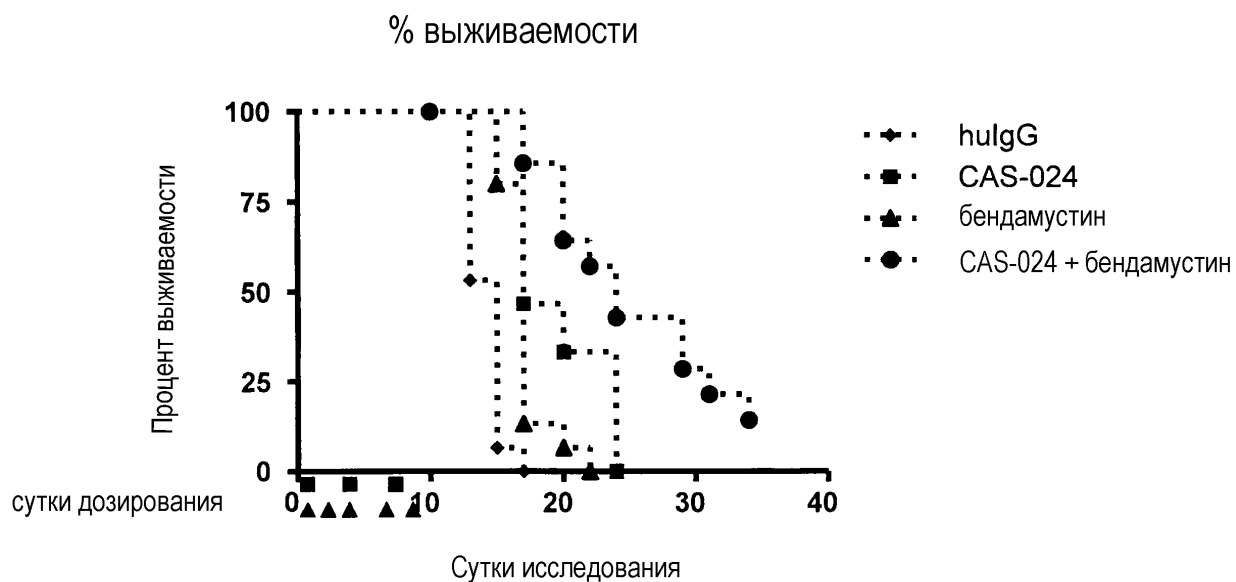


ФИГ.14В

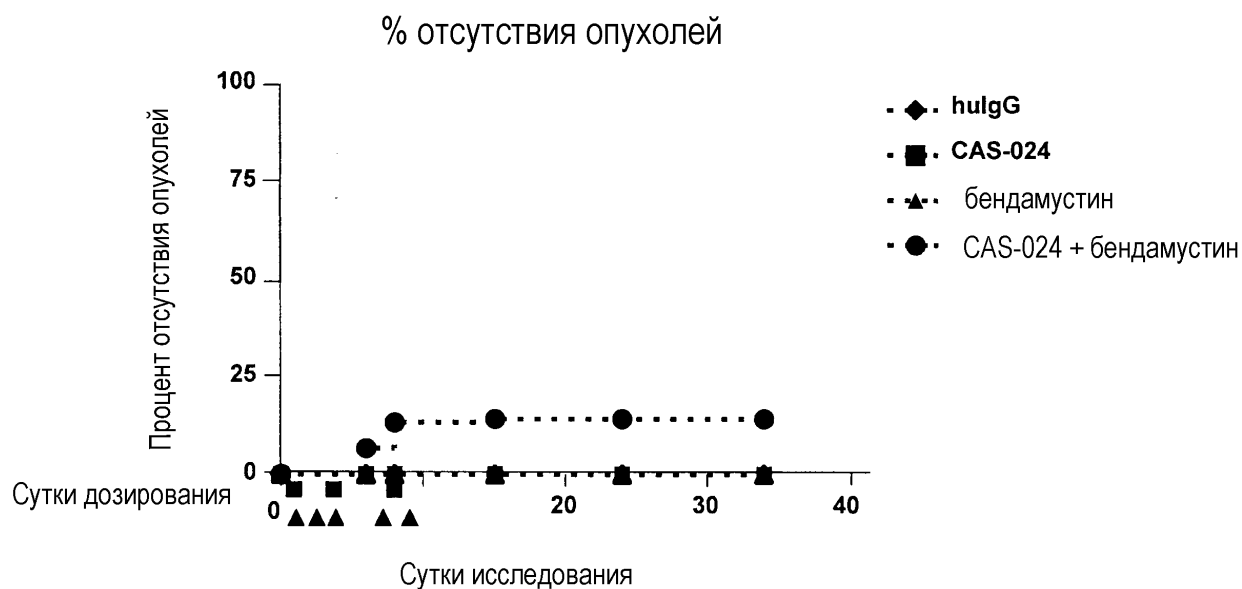
Объем опухоли



ФИГ.15



ФИГ.16



ФИГ.17