



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07K 16/28 (2006.01)

C12N 5/10 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01)

C12N 15/63 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 47/6803 (2020.08); A61K 47/6849 (2020.08); A61P 35/00 (2020.08); C07K 14/70575 (2020.08); C07K 16/2878 (2020.08); C07K 16/2896 (2020.08); G01N 33/6863 (2020.08); C07K 2317/21 (2020.08); C07K 2317/24 (2020.08); C07K 2317/34 (2020.08); C07K 2317/622 (2020.08); C07K 2317/92 (2020.08); C07K 2319/21 (2020.08); C07K 2319/30 (2020.08); C07K 2319/42 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2017123549, 04.12.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
04.12.2015

Дата регистрации:  
07.02.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
05.12.2014 US 62/088,246

(43) Дата публикации заявки: 14.01.2019 Бюл. № 2

(45) Опубликовано: 07.02.2022 Бюл. № 4

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 05.07.2017

(86) Заявка РСТ:  
US 2015/064119 (04.12.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2016/090327 (09.06.2016)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

БРЕНТДЖЕНС, Ренье, Дж. (US),  
СМИТ, Эрик, Л. (US),  
ЛЮ, Чэн (US)

(73) Патентообладатель(и):

МЕМОРИАЛ СЛОАН-КЕТТЕРИНГ  
КЭНСЕР СЕНТЕР (US),  
ЕУРЕКА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: US 2014/161828 A1, 12.06.2014. WO  
2010/104949 A2, 16.09.2010. US 2011/117093 A1,  
19.05.2011. RYAN M.C. et al. "Antibody targeting  
of B-cell maturation antigen on malignant plasma  
cells", Mol Cancer Ther 2007, Vol. 6(11), pp. 3009-  
3018. НАСОНОВ Е.Л. "Белимумаб: прогресс  
в лечении системной красной волчанки", Науч-  
практич. ревматол., 2012, 54(5), (см. прод.)

## (54) АНТИТЕЛА, НАЦЕЛЕННЫЕ НА АНТИГЕН СОЗРЕВАНИЯ В-КЛЕТОК, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к области иммунологии. Предложены антитела против антигена созреваия В-клеток (ВСМА) или их антигенсвязывающие фрагменты, композиции для лечения злокачественных опухолей, иммуноконъюгат, биспецифическая молекула. Также рассмотрена молекула нуклеиновой кислоты, вектор экспрессии, клетка-хозяин,

способ детекции ВСМА. Кроме того, предложены способ лечения опухоли, применение анти-ВСМА антитела, набор для лечения опухоли. Данное изобретение может найти дальнейшее применение в терапии опухолей, связанных с экспрессией антигена созреваия В-клеток (ВСМА). 14 н. и 18 з.п. ф-лы, 20 табл., 10 ил., 5 пр.

(56) (продолжение):  
с. 13-19.

R U 2 7 6 6 0 9 4 C 2

R U 2 7 6 6 0 9 4 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*C07K 16/28* (2006.01)*C12N 5/10* (2006.01)*C12N 15/13* (2006.01)*C12N 15/63* (2006.01)*A61K 39/395* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 47/6803* (2020.08); *A61K 47/6849* (2020.08); *A61P 35/00* (2020.08); *C07K 14/70575* (2020.08); *C07K 16/2878* (2020.08); *C07K 16/2896* (2020.08); *G01N 33/6863* (2020.08); *C07K 2317/21* (2020.08); *C07K 2317/24* (2020.08); *C07K 2317/34* (2020.08); *C07K 2317/622* (2020.08); *C07K 2317/92* (2020.08); *C07K 2319/21* (2020.08); *C07K 2319/30* (2020.08); *C07K 2319/42* (2020.08)

(21)(22) Application: **2017123549, 04.12.2015**

(24) Effective date for property rights:  
**04.12.2015**

Registration date:  
**07.02.2022**

Priority:

(30) Convention priority:  
**05.12.2014 US 62/088,246**

(43) Application published: **14.01.2019** Bull. № 2(45) Date of publication: **07.02.2022** Bull. № 4(85) Commencement of national phase: **05.07.2017**

(86) PCT application:  
**US 2015/064119 (04.12.2015)**

(87) PCT publication:  
**WO 2016/090327 (09.06.2016)**

Mail address:  
**129090, Moskva, ul. B.Spaskaya, 25, stroenie 3,  
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i  
Partnery"**

(72) Inventor(s):

**LIU, Cheng (US),  
SMITH, Eric, L. (US),  
BRENTJENS, Renier, J. (US)**

(73) Proprietor(s):

**EUREKA THERAPEUTICS, INC. (US),  
MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER  
CENTER (US)**

(54) **ANTIBODIES TARGETING B-CELL MATURATION ANTIGEN AND METHODS OF THE USE THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: immunology.

SUBSTANCE: present invention relates to immunology. Disclosed are antibodies targeting B-Cell maturation antigen (BCMA) or their fragment antigen bindings, compositions for treating malignant tumors, an immunoconjugate, a bispecific molecule. Disclosed are also a nucleic acid molecule, an expression vector,

a host cell, BCMA detection method. Besides, disclosed are method for treating a tumor, use of anti-BCMA antibody, a set for treating a tumor.

EFFECT: present invention may be further implemented in therapy of tumors relating to B-Cell maturation antigen (BCMA) expression.

32 cl, 20 tbl, 10 dwg, 5 ex

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается приоритет на основании предварительной патентной заявки США с серийным № 62/088246, поданной 5 декабря 2014 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки и по

отношению к которой испрашивается приоритет.

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к антителам, которые связываются с антигеном созреваия В-клеток (ВСМА), и способам их применения.

## ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ВСМА вовлечен в дифференциацию и сигнализацию В-клеток и, как известно, экспрессируется на незлокачественных дифференцированных В-клетках и плазматических клетках. Несколько групп исследователей подтвердили экспрессию ВСМА на поверхности клеток множественной миеломы (ММ), при этом одна группа исследователей установила, что он может являться альтернативой CD138 в качестве FACS маркера для злокачественных плазматических клеток из свежих или замороженных образцов, полученных от пациента, с величиной средней относительной СИФ, составляющей 9-16 (n=35) (Frigyesi, I., *et al.* Robust isolation of malignant plasma cells in multiple myeloma. Blood 123, 1336-1340 (2014); Tai, Y.T., *et al.* Novel afucosylated anti-B cell maturation antigen-monomethyl auristatin F antibody-drug conjugate (GSK2857916) induces potent and selective anti-multiple myeloma activity. Blood (2014)). Учитывая важную роль ВСМА при множественной миеломе, существует потребность в антителах, узнающих ВСМА, и способах применения таких средств.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к антителам, которые связываются с антигеном созреваия В-клеток (ВСМА), и способам их применения.

В конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащему вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 80%, примерно 81%, примерно 82%, примерно 83%, примерно 84%, примерно 85%, примерно 86%, примерно 87%, примерно 88%, примерно 89%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99% гомологична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, и 65, при этом антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, специфически связывается с ВСМА человека. Настоящее изобретение относится к выделенному антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащему вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 80%, примерно 81%, примерно 82%, примерно 83%, примерно 84%, примерно 85%, примерно 86%, примерно 87%, примерно 88%, примерно 89%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99% гомологична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, и 66, при этом антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, специфически связывается с ВСМА человека. Кроме того, настоящее изобретение относится к выделенному антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащему (а) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на

примерно 80%, примерно 81%, примерно 82%, примерно 83%, примерно 84%, примерно 85%, примерно 86%, примерно 87%, примерно 88%, примерно 89%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99% гомологична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, и 65; и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 80%, примерно 81%, примерно 82%, примерно 83%, примерно 84%, примерно 85%, примерно 86%, примерно 87%, примерно 88%, примерно 89%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99% гомологична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, и 66, при этом антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, специфически связывается с ВСМА человека.

Кроме того, настоящее изобретение относится к выделенному антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащему вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, а также их консервативных модификаций, при этом антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, специфически связывается с ВСМА человека. Настоящее изобретение относится к выделенному антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащему вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, а также их консервативных модификаций, при этом антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, специфически связывается с ВСМА человека. Кроме того, настоящее изобретение относится к выделенному антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащему (а) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, а также их консервативных модификаций; и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, а также их консервативных модификаций, при этом антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, специфически связывается с ВСМА человека.

Настоящее изобретение относится к выделенному антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащему вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи выбирают из группы, состоящей из: (а) вариабельной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 80%, примерно 81%, примерно 82%, примерно 83%, примерно 84%, примерно 85%, примерно 86%, примерно 87%, примерно 88%, примерно 89%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99% гомологична последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1, и вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, примерно 81%, примерно 82%, примерно 83%, примерно 84%, примерно 85%, примерно 86%, примерно 87%, примерно 88%, примерно 89%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно

[illegible]

[illegible]

[illegible]



[illegible]

98% или примерно 99% гомологична последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 66, при этом антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, специфически связывается с ВСМА человека.

[illegible]



























В конкретных вариантах осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, связывается с ВСМА человека с аффинностью связывания ( $K_d$ ), составляющей от примерно  $1 \times 10^{-9}$  М до примерно  $1 \times 10^{-8}$  М. В конкретных вариантах осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, связывается с ВСМА человека, содержащим аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 71. В конкретных вариантах осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71. Например, антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит  $V_H$ , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 21, и  $V_L$ , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 22. Например, антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит  $V_H$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 119,  $V_H$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 120,  $V_H$  CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 121,  $V_L$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 122,  $V_L$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 123, и  $V_L$  CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 124.

Настоящее изобретение относится к выделенному антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, перекрестно конкурирующему за связывание с человеческим ВСМА с любым из вышеописанных антител, или их антигенсвязывающих фрагментов. Настоящее изобретение относится к выделенному антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, связывающемуся с тем же эпитопом на человеческом ВСМА, что и любое из вышеописанных антител, или их антигенсвязывающих фрагментов.

Кроме того, настоящее изобретение относится к выделенному антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, перекрестно конкурирующему за связывание с человеческим ВСМА с эталонным антителом, или его эталонным антигенсвязывающим фрагментом, содержащим: (а) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2; (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6; (с) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 9, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10; (d) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14; (е) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 17, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 18; (f) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 21, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO:

[illegible]

Кроме того, настоящее изобретение относится к выделенному антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, связывающемуся с тем же эпитопом на человеческом ВСМА, что и эталонное антитело, или его эталонный антигенсвязывающий фрагмент, содержащее: (а) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2; (б) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6; (с) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 9, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10; (d) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой



[illegible]

В конкретных вариантах осуществления перекрестно конкурирующее антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, связывается с человеческим ВСМА, содержащим аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 71. В конкретных вариантах осуществления перекрестно конкурирующее антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71. Например, эталонное антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную

последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 21, и V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 22. Например, эталонное антитело, или антигенсвязывающий фрагмент, содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 119, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 120, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 121, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 122, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 123, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 124.

Настоящее изобретение также относится к выделенному антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащему аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOS: 72-88.

В конкретных вариантах осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит человеческую каркасную область варибельной области антитела. В конкретных вариантах осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, представляет собой полностью человеческое антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент. В конкретных вариантах осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, представляет собой химерное антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент. В конкретных вариантах осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, представляет собой гуманизированное антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент. В конкретных вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент антитела представляет собой Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv или одноцепочечный Fv (scFv) фрагмент.

Настоящее изобретение также относится к композиции, содержащей раскрытое в настоящем документе антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, и фармацевтически приемлемый носитель.

Кроме того, настоящее изобретение относится к иммуноконъюгату, содержащему раскрытое в настоящем документе антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, связанное с терапевтическим средством. В конкретных вариантах осуществления терапевтическое средство представляет собой лекарственное средство, цитотоксин или радиоактивный изотоп. Настоящее изобретение также относится к композиции, содержащей такой иммуноконъюгат и фармацевтически приемлемый носитель.

Кроме того, настоящее изобретение относится к биспецифичной молекуле, содержащей раскрытое в настоящем документе антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, связанное со вторым функциональным фрагментом. В конкретных вариантах осуществления второй функциональный фрагмент имеет иную специфичность связывания, чем антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент. В конкретных вариантах осуществления второй функциональный фрагмент имеет специфичность связывания для иммунной клетки. В конкретных вариантах осуществления второй функциональный фрагмент имеет специфичность связывания для CD3. Настоящее изобретение также относится к композиции, содержащей такую биспецифическую молекулу и фармацевтически приемлемый носитель.

Кроме того, настоящее изобретение относится к выделенной нуклеиновой кислоте, кодирующей раскрытое в настоящем документе антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, экспрессионному вектору, содержащему такую молекулу нуклеиновой

кислоты, и клетке-хозяину, содержащей такой экспрессионный вектор.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу обнаружения ВСМА в целой клетке или ткани. В конкретных вариантах осуществления способ включает: приведение в контакт клетки или ткани с раскрытым в настоящем документе антителом, или его антигенсвязывающим фрагментом, при этом указанное антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит детектируемую метку; и определение количества меченого антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, связанного с указанной клеткой или тканью, путем измерения количества детектируемой метки, связанной с указанной клеткой или тканью, при этом количество связанного антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, является показателем количества ВСМА в указанной клетке или ткани.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения опухоли у субъекта. В конкретных вариантах осуществления способ включает: введение эффективного количества раскрытого в настоящем документе антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, субъекту, в результате чего индуцируется гибель опухолевых клеток у субъекта. В конкретных вариантах осуществления способ приводит к уменьшению количества опухолевых клеток. В конкретных вариантах осуществления способ приводит к уменьшению размера опухоли. В конкретных вариантах осуществления способ приводит к уничтожению опухоли у субъекта. В конкретных вариантах осуществления субъект является человеком.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению раскрытого в настоящем документе антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, для лечения опухоли, а также к раскрытому в настоящем документе антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, предназначенному для лечения опухоли у субъекта.

Кроме того, настоящее изобретение относится к набору для лечения опухоли, включающему раскрытое в настоящем документе антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент. В конкретных вариантах осуществления набор дополнительно включает письменные инструкции по использованию антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, для лечения субъекта, имеющего опухоль.

В конкретных вариантах осуществления опухоль выбирают из группы, состоящей из множественной миеломы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), глиобластомы и макроглобулинемии Вальденстрема. В конкретных вариантах осуществления опухоль представляет собой множественную миелому.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Следующее далее подробное описание, приведенное в качестве примера, но не предназначенное для ограничения изобретения конкретными описанными вариантами осуществления, может быть понятным в сочетании с сопроводительными чертежами.

На фигуре 1 показана экспрессия ВСМА человека в различных тканях.

На фигуре 2 показано картирование эпитопов ET140-3.

На фигуре 3 показано картирование эпитопов ET140-24.

На фигуре 4 показано картирование эпитопов ET140-54.

На фигуре 5 показано картирование эпитопов ET140-3, ET140-24 и ET140-54.

На фигуре 6 представлены данные скрининга ET140-3, ET140-24, ET140-37, ET140-40 и ET140-54 методом ELISA.

На фигуре 7 представлены данные скрининга ET140-3, ET140-24, ET140-37, ET140-40 и ET140-54 методом FACS.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Все публикации, патенты и другие литературные источники, цитированные в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

При осуществлении на практике настоящего изобретения используют множество  
 5 общепринятых методов молекулярной биологии, микробиологии, клеточной биологии, биохимии и иммунологии, которые находятся в пределах компетенции специалиста в данной области. Такие методы подробно описаны в литературе, например, «Molecular Cloning: a Laboratory Manual» 3-е издание, J.F. Sambrook and D.W. Russell, ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press 2001; «Recombinant Antibodies for Immunotherapy», Melvyn Little,  
 10 ed. Cambridge University Press 2009; «Oligonucleotide Synthesis» (M. J. Gait, ed., 1984); «Animal Cell Culture» (R.I. Freshney, ed., 1987); «Methods in Enzymology» (Academic Press, Inc.); «Current Protocols in Molecular Biology» (F.M. Ausubel *et al.*, eds., 1987, и периодические переиздания); «PCR: The Polymerase Chain Reaction», (Mullis *et al.*, ed., 1994); «A Practical Guide to Molecular Cloning» (Perbal Bernard V., 1988); «Phage Display: A Laboratory Manual»  
 15 (Barbas *et al.*, 2001). Содержание этих и других литературных источников, содержащих стандартные протоколы, широко известные и применяемые специалистами в данной области, включая инструкции производителей, включены в настоящий документ посредством ссылки, как часть настоящего изобретения.

### **Определения**

20 В приведенном ниже описании будут соблюдаться определенные соглашения в отношении использования терминологии. Как правило, термины, используемые в настоящем документе, должны быть интерпретированы в соответствии с тем значением этих терминов, которое известно специалистам в данной области.

«Антигенсвязывающий белок» представляет собой белок или полипептид, который  
 25 содержит антигенсвязывающую область или антигенсвязывающую часть, то есть, обладает сильным сродством к другой молекуле, с которой он связывается. Антигенсвязывающие белки включают антитела, химерные антигенные рецепторы (CAR) и слитые белки.

Как известно в данной области, термины «антитело» и «антитела» относятся к  
 30 антигенсвязывающим белкам иммунной системы. Используемый в настоящем документе термин «антитело» включает целые, полноразмерные антитела, имеющие антигенсвязывающую область, а также любой их фрагмент, в котором сохранена «антигенсвязывающая часть» или «антигенсвязывающая область», или их одиночные цепи, например, одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv). Природное «антитело»  
 35 представляет собой гликопротеин, содержащий по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, связанные дисульфидными связями. Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (используемое в настоящем документе сокращение  $V_H$ ) и константной области ( $C_H$ ) тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи состоит из трех доменов,  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$  и  $C_{H3}$ . Каждая легкая цепь состоит из  
 40 вариабельной области легкой цепи (используемое в настоящем документе сокращение  $V_L$ ) и константной ( $C_L$ ) области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена,  $C_L$ . Области  $V_H$  и  $V_L$  могут быть дополнительно разделены на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), которые перемежаются с более консервативными, называемыми каркасными, областями (FR). Каждая  $V_H$  и  $V_L$  состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от amino-конца до карбоксильного конца в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2,  
 45 FR3, CDR3, FR4. Вариабельные области тяжелой и легкой цепей содержат связывающий

домен, который взаимодействует с антигеном. Константные области антитела могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (например, эффекторные клетки) и первый компонент (C1q) классической системы комплемента.

5 Используемый в настоящем документе термин «человеческое антитело» охватывает антитела, имеющие переменные области, в которых как каркасные, так и CDR, области происходят из последовательностей человеческих иммуноглобулинов зародышевой  
10 зародышевой линии. Более того, если антитело содержит константную область, то константная область также происходит из последовательностей человеческих иммуноглобулинов зародышевой линии. Человеческие антитела по настоящему изобретению могут содержать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями человеческих иммуноглобулинов зародышевой линии (например, мутации, внесенные путем случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro*, или за счет соматической мутации *in vivo*).

15 Используемый в настоящем документе термин «моноклональное антитело» означает антитело, полученное из популяции по существу однородных антител, то есть, отдельные антитела, образующие популяцию, являются идентичными и/или связывают один и тот же эпитоп, за исключением возможных вариантов антител, например, содержащих природные мутации или возникающих в процессе производства препаратов  
20 моноклонального антитела; такие варианты, как правило, присутствуют в незначительных количествах. В отличие от препаратов поликлональных антител, которые, как правило, содержат разные антитела, направленные против разных детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело в препарате моноклонального антитела направлено против одной детерминанты на антигене. Таким  
25 образом, определение «моноклональное» указывает на особенность этого антитела, как полученного из по существу однородной популяции антител, и его не следует воспринимать как указание на то, что антитело получено каким-либо конкретным методом. Например, моноклональные антитела, используемые в соответствии с настоящим изобретением, могут быть получены самыми разными методами, включая,  
30 но без ограничения, метод гибридом, метод рекомбинантной ДНК, методы фагового дисплея, а также методы с использованием трансгенных животных, в геноме которых присутствуют все или часть локусов человеческих иммуноглобулинов, такие методы и другие иллюстративные методы получения моноклональных антител, описаны в настоящем документе.

35 Используемый в настоящем документе термин «рекомбинантное человеческое антитело» охватывает все человеческие антитела, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены рекомбинантными методами, например, (a) антитела, выделенные из организма животного (например, мыши), которое является трансгенным или трансхромосомным в отношении генов человеческих иммуноглобулинов, либо из  
40 гибридомы, полученной из его клеток (описано ниже), (b) антитела, выделенные из клетки-хозяина, трансформированной для экспрессии человеческого антитела, например, из трансфектомы, (c) антитела, выделенные из рекомбинантной комбинаторной библиотеки человеческих антител, и (d) антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любыми другими методами, включающими сплайсинг  
45 последовательностей генов человеческих иммуноглобулинов с другими последовательностями ДНК. Такие рекомбинантные человеческие антитела имеют переменные области, в которых области каркаса и CDR происходят из последовательностей человеческих иммуноглобулинов зародышевой линии. Однако в

конкретных вариантах осуществления такие рекомбинантные человеческие антитела могут быть подвергнуты мутагенезу *in vitro* (или, если используют животное, трансгенное в отношении последовательностей человеческих Ig, соматическому мутагенезу *in vivo*) и, следовательно, аминокислотные последовательности областей  $V_H$  и  $V_L$

рекомбинантных антител представляют собой последовательности, которые, хотя получены из, и родственны последовательностям человеческих  $V_H$  и  $V_L$  зародышевой линии, могут не существовать естественным образом в репертуаре человеческих антител зародышевой линии *in vivo*.

Термин «гуманизированное антитело» означает антитело, в которых последовательности CDR, полученные из антител зародышевой линии других видов млекопитающих, таких как мышь, были привиты на каркасные последовательности иммуноглобулинов человека. Внутри каркасных последовательностей иммуноглобулинов человека могут быть сделаны дополнительные модификации каркасной области.

Термин «химерное антитело» означает антитело, в котором последовательности варибельной области происходят из иммуноглобулинов одного биологического вида, а последовательности константной области происходят из иммуноглобулинов другого биологического вида, например, антитело, в котором последовательности варибельной области происходят из антитела мыши, а последовательности константной области происходят из человеческого антитела.

При использовании в настоящем документе, антитело, которое «специфически связывается с ВСМА человека», означает антитело, которое связывается с ВСМА человека с  $K_D$ , составляющей примерно  $5 \times 10^{-7}$  М или менее, примерно  $1 \times 10^{-7}$  М или менее, примерно  $5 \times 10^{-8}$  М или менее, примерно  $1 \times 10^{-8}$  М или менее, примерно  $5 \times 10^{-9}$  М или менее, примерно  $1 \times 10^{-9}$  М или менее, примерно  $5 \times 10^{-10}$  М или менее, примерно  $1 \times 10^{-10}$  М или менее, примерно  $5 \times 10^{-11}$  М или менее, или примерно  $1 \times 10^{-11}$  М или менее.

Выражения «антитело, которое конкурирует за связывание» или «антитело, которое перекрестно конкурирует за связывание» с эталонным антителом при связывании с антигеном, например, ВСМА, относятся к антителу, которое блокирует связывание эталонного антитела с антигеном (например, ВСМА) в анализе конкурентного связывания на 50% или более, и наоборот, эталонное антитело блокирует связывание антитела с антигеном (например, ВСМА) в анализе конкурентного связывания на 50% или более. Иллюстративный анализ конкурентного связывания описан в разделе «Antibodies», Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY).

Используемый в настоящем документе термин «изотип» означает класс антител (например, IgM или IgG1), который закодирован генами константной области тяжелой цепи.

Выражения «антитело, узнающее антиген» и «антитело, специфичное для антигена» в настоящем документе используют взаимозаменяемо с термином «антитело, которое специфически связывается с антигеном (например, полипептидом ВСМА)».

Используемый в настоящем документе термин «антигенсвязывающий фрагмент» или «антигенсвязывающая область» антитела означает область или часть антитела, которая связывается с антигеном, и которая придает антителу специфичность в отношении антигена; фрагменты антигенсвязывающих белков, например, антител, включают один или более фрагментов антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном (например, полипептидом ВСМА). Показано,

что антигенсвязывающую функцию антитела могут выполнять фрагменты полноразмерного антитела. Примеры антигенсвязывающих фрагментов антитела, охваченных термином «фрагменты антитела», включают Fab-фрагмент, одновалентный фрагмент, состоящий из доменов  $V_L$ ,  $V_H$ ,  $C_L$  и  $C_{H1}$ ; F(ab)<sub>2</sub>-фрагмент, двухвалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, связанные дисульфидным мостом в шарнирной области; Fd-фрагмент, состоящий из доменов  $V_H$  и  $C_{H1}$ ; Fv-фрагмент, состоящий из доменов  $V_L$  и  $V_H$  одного плеча антитела; dAb-фрагмент (Ward *et al.*, 1989 Nature 341: 544-546), который состоит из домена  $V_H$ ; и выделенную определяющую комплементарность область (CDR).

Кроме того, хотя два домена Fv-фрагмента,  $V_L$  и  $V_H$ , закодированы разными генами, они могут быть соединены рекомбинантными методами с использованием синтетического линкера, который делает возможным их получение в виде одной белковой цепи, в которой области  $V_L$  и  $V_H$  спариваются, образуя одновалентные молекулы. Они известны как одноцепочечные Fv (scFv); смотри, например, Bird *et al.*, 1988 Science 242: 423-426; и Huston *et al.*, 1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85: 5879-5883. Такие фрагменты антитела получают с использованием общепринятых методов, известных специалистам в данной области, и эти фрагменты подвергают скринингу на наличие у них полезных свойств таким же образом, как и целые антитела.

«Выделенное антитело» или «выделенный антигенсвязывающий белок» представляет собой белок, который был идентифицирован и отделен и/или извлечен из компонентов его естественного окружения. «Синтетические антитела» или «рекомбинантные антитела», как правило, получают рекомбинантными методами или методами пептидного синтеза, известными специалистам в данной области.

Термины «BCMA» и «антиген созревания В-клеток» используются взаимозаменяемо и включают варианты, изоформы, гомологи у других биологических видов человеческого BCMA, а также аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с BCMA (например, BCMA человека). Иллюстративную последовательность BCMA человека можно найти в базе данных генов Entrez под регистрационным №: NP\_001183.

Используемый в настоящем документе термин «одноцепочечный вариабельный фрагмент» или «scFv» означает слитый белок из вариабельных областей тяжелой ( $V_H$ ) и легкой ( $V_L$ ) цепей иммуноглобулина (например, мыши или человека), ковалентно связанных, с образованием  $V_H::V_L$  гетеродимера. Вариабельные области тяжелой ( $V_H$ ) и легкой ( $V_L$ ) цепей либо связаны напрямую, либо связаны с помощью закодированного пептидного линкера (например, длиной 10, 15, 20, 25 аминокислот), который соединяет N-конец  $V_H$  с C-концом  $V_L$  или C-конец  $V_H$  с N-концом  $V_L$ . Как правило, линкер бывает богат остатками глицина для гибкости, а также остатками серина или треонина для растворимости. Линкер может связывать вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи внеклеточного антигенсвязывающего фрагмента. Неограничивающие примеры линкеров приведены в Shen *et al.*, Anal. Chem. 80(6): 1910-1917 (2008) и WO 2014/087010, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки. В конкретных вариантах осуществления линкер представляет собой линкер G4S. В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 191, которая представлена ниже:

GGGGSGGGSGGGGS [SEQ ID NO: 191].

В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность,

кодирующая аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, приведена в SEQ ID NO: 192, которая представлена ниже:

GGTGGAGGTGGATCAGGTGGAGGTGGATCTGGTGGAGGTGGATCT [SEQ ID NO: 192].

5 В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69, которая представлена ниже.

SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA [SEQ ID NO: 69]

В конкретных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, приведена в SEQ ID  
10 NO: 70, которая представлена ниже:

tctagaggtggtggtgtagcgggcgggcgggctctggtggtggtggtatccctcgagatggcc [SEQ ID NO: 70]

В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность GGGGS [SEQ ID NO: 193].

В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную  
15 последовательность SGGSGGS [SEQ ID NO: 194].

В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность GGGSGGGGS [SEQ ID NO: 195].

В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность GGGSGGGGS [SEQ ID NO: 196].

20 В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность GGGSGGGGSGGGGGGS [SEQ ID NO: 197].

В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность GGGSGGGGSGGGGSGGGGS [SEQ ID NO: 198].

В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную  
25 последовательность GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS [SEQ ID NO: 199].

В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS [SEQ ID NO: 200].

В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS [SEQ ID NO:  
30 201].

В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность EPKSCDKTHTCPPCP [SEQ ID NO: 202].

В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность GGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCP [SEQ ID NO: 203].

35 В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность

ELKTPGLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPR  
CP [SEQ ID NO: 204].

В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную  
40 последовательность GSGSGS [SEQ ID NO: 205].

В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность AAA [SEQ ID NO: 206].

Несмотря на удаление константных областей и введение линкера, белки scFv сохраняют специфичность исходного иммуноглобулина. Антитела, представляющие  
45 собой одноцепочечный полипептид Fv, могут экспрессироваться с нуклеиновой кислоты, содержащей кодирующие  $V_H$  и  $V_L$  последовательности, как описано в Huston, *et al.* (Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 85: 5879-5883, 1988). Смотри также патенты США №№ 5091513, 5132405 и 4956778; и публикации патентов США №№ 20050196754 и 20050196754.



Описаны антагонистические scFv, обладающие ингибирующей активностью (смотри, например, Zhao *et al.*, Hyrbidoma (Larchmt) 2008 27(6): 455-51; Peter *et al.*, J Cachexia Sarcopenia Muscle 2012 August 12; Shieh *et al.*, J Immunol 2009 183(4): 2277-85; Giomarelli *et al.*, Thromb Haemost 2007 97(6): 955-63; Fife *et al.*, J Clin Invest 2006 116(8): 2252-61; Brocks *et al.*, Immunotechnology 1997 3(3): 173-84; Moosmayer *et al.*, Ther Immunol 1995 2(10): 31-40). Описаны агонистические scFv, обладающие стимулирующей активностью (смотри, например, Peter *et al.*, J Biol Chem 2003 278(38): 36740-7; Xie *et al.*, Nat Biotech 1997 15(8): 768-71; Ledbetter *et al.*, Crit Rev Immunol 1997 17(5-6): 427-55; Ho *et al.*, Biochim Biophys Acta 2003 1638(3): 257-66).

Используемый в настоящем документе термин «F(ab)» означает фрагмент структуры антитела, который связывается с антигеном, но является одновалентным и не имеет Fc-части, например, при расщеплении антитела ферментом папаином образуются два F(ab)-фрагмента и Fc-фрагмент (например, константная область тяжелой (H) цепи; Fc-область, которая не связывается с антигеном).

Используемый в настоящем документе термин «F(ab')<sub>2</sub>» означает фрагменты антитела, получаемые при расщеплении пепсином целых IgG антител, при этом данный фрагмент имеет две антигенсвязывающие области (ab') (двухвалентный), причем каждая (ab') область содержит две отдельные аминокислотные цепи, часть H-цепи и легкая (L) цепь соединены S-S связью для связывания антигена и при этом оставшиеся части H-цепей связаны вместе. «F(ab')<sub>2</sub>»-фрагмент может быть разделен на два отдельных Fab'-фрагмента.

Используемый в настоящем документе термин «вектор» означает любой генетический элемент, такой как плазида, фаг, транспозон, космида, хромосома, вирус, вирион и так далее, который способен к репликации, будучи связан с правильными контрольными элементами, и который может переносить последовательности генов в клетки. Таким образом, термин охватывает клонирующие и экспрессионные векторы, а также вирусные векторы и плазмидные векторы.

Используемый в настоящем документе термин «CDR» означает аминокислотные последовательности определяющей комплементарности области антитела, которые представляют собой гипервариабельные области тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов. Смотри, например, Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4-е издание, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987). Используемый в настоящем документе термин «гипервариабельная область» или «HVR» означает каждую из областей вариабельного домена антитела, которая имеет гипервариабельную последовательность («определяющие комплементарность области» или «CDR») и/или образует петли с определенной структурой («гипервариабельные петли»), и/или содержит контактирующие с антигеном остатки («области контакта с антигеном»). Как правило, антитела содержат по три области CDR, или CDR, в вариабельных областях тяжелой цепи и легкой цепи. CDR предоставляют большинство контактирующих остатков для связывания антитела с антигеном или эпитопом.

«Выделенное антитело» представляет собой антитело, которое отделено от компонентов его естественного окружения. В конкретных вариантах осуществления антитело очищено до степени более чем 95% или 99% чистоты, что определяют, например, методом электрофореза (например, SDS-ПААГ, изоэлектрофокусирования (ИЭФ), капиллярного электрофореза) или хроматографии (например, ионообменной или обращенно-фазовой ВЭЖХ). Для получения информации о методах оценки чистоты антитела смотри, например, Flatman *et al.*, J. Chromatogr. B 848: 79-87 (2007).

Термин «выделенная нуклеиновая кислота» относится к молекуле нуклеиновой кислоты, которая была отделена от компонентов ее естественного окружения. Выделенная нуклеиновая кислота включает молекулу нуклеиновой кислоты, содержащуюся в клетках, которые обычно содержат эту молекулу нуклеиновой кислоты, однако эта молекула нуклеиновой кислоты присутствует внехромосомно или в участке хромосомы, который отличается от участка ее естественной локализации в хромосоме.

«Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая антитело» (включая ссылку на конкретное антитело, например, анти-KLB антитело) означает одну или более молекул нуклеиновой кислоты, кодирующих тяжелую и легкую цепи антитела (или его фрагментов), включая такую молекулу(ы) нуклеиновой кислоты, которая находится в одном векторе, отдельных векторах, и такую молекулу(ы) нуклеиновой кислоты, которая присутствует в одном или более участках в клетке-хозяине.

Используемый в настоящем документе термин «вектор» означает молекулу нуклеиновой кислоты, способную к распространению другой нуклеиновой кислоты, с которой она связана. Термин включает вектор в виде структуры самореплицирующейся нуклеиновой кислоты, а также вектор, встроенный в геном клетки-хозяина, в которую он был введен. Некоторые векторы способны управлять экспрессией нуклеиновых кислот, с которыми они функционально связаны. В настоящем документе такие векторы называют «экспрессионными векторами».

«Иммуноконъюгат» представляет собой антитело, конъюгированное с одной или более гетерологичными молекулами, включая, но без ограничения, цитотоксическое средство.

«Эффективное количество» средства, например, анти-BCMA антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, фармацевтической композиции, содержащей его, означает количество, эффективное, в дозах и в течение периодов времени, которые необходимы, для достижения желательного терапевтического или профилактического результата, например, лечения опухоли (например, множественной миеломы).

«Индивидуум» или «субъект» является млекопитающим. Млекопитающие включают, но без ограничения, одомашненных животных (например, коров, овец, кошек, собак и лошадей), приматов (например, людей и отличных от людей приматов, таких как обезьяны), кроликов и грызунов (например, мышей и крыс). В конкретных вариантах осуществления индивидуум или субъект является человеком.

Используемый в настоящем документе термин «лечение» (и его грамматические вариации, такие как «лечить» или «лечащий») означает клиническое вмешательство в попытке изменить естественное течение заболевания у индивидуума, который получает лечение, и которое может производиться либо в профилактических целях, либо во время клинической патологии. Желательные эффекты лечения включают, но не ограничиваются ими, предотвращение возникновения или рецидива заболевания, ослабление симптомов, уменьшение любых прямых или косвенных патологических последствий заболевания, предотвращение метастазирования, снижение скорости прогрессирования заболевания, облегчение или ослабление болезненного состояния, а также достижение ремиссии или более благоприятного прогноза. В конкретных вариантах осуществления антитела по настоящему изобретению используют для отсрочки развития заболевания или для замедления прогрессирования заболевания, например, опухоли (множественной миеломы).

Используемый в настоящем документе термин «примерно» или «приблизительно» означает допустимый диапазон ошибки для конкретной величины, что может определять рядовой специалист в данной области; этот диапазон будет зависеть частично от того,

каким образом величину определяют или измеряют, то есть, от ограничений системы измерения. Например, «примерно» может означать «в пределах 3 или более чем 3 стандартных отклонений», в соответствии с практикой в данной области. Альтернативно, «примерно» может означать «диапазон вплоть до 20%, предпочтительно до 10%, более предпочтительно до 5% и даже более предпочтительно до 1% от конкретной величины». Альтернативно, особенно в случае биологических систем или процессов, термин может означать «в пределах порядка величины», предпочтительно в пределах 5-кратного значения, и более предпочтительно, в пределах 2-двукратного значения величины.

При использовании в настоящем документе, любой диапазон концентраций, диапазон процентных значений, диапазон соотношений или диапазон целых чисел следует понимать, как включающий любое целое число в пределах указанного диапазона и, при необходимости, его части (например, одну десятую часть и одну сотую часть целого числа), если нет иных указаний.

#### **Анти-ВСМА антитела**

Антитела по настоящему изобретению характеризуются конкретными функциональными особенностями или свойствами антител. Например, антитела специфически связываются с ВСМА (например, ВСМА человека и могут перекрестно реагировать с ВСМА других биологических видов, таких как мышь). В конкретных вариантах осуществления антитело по настоящему изобретению связывается с ВСМА с высокой аффинностью, например, с  $K_d$ , составляющей  $1 \times 10^{-6}$  М или менее, например, примерно  $1 \times 10^{-7}$  М или менее, примерно  $1 \times 10^{-8}$  М или менее, примерно  $1 \times 10^{-9}$  М или менее, примерно  $1 \times 10^{-10}$  М или менее, или примерно  $1 \times 10^{-11}$  М или менее. В конкретных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе анти-ВСМА антитело связывается с ВСМА (например, ВСМА человека) с  $K_d$ , составляющей от примерно  $1 \times 10^{-11}$  М до примерно  $1 \times 10^{-6}$  М, например, от примерно  $1 \times 10^{-11}$  М до примерно  $1 \times 10^{-10}$  М, от примерно  $1 \times 10^{-10}$  М до примерно  $1 \times 10^{-9}$  М, от  $1 \times 10^{-9}$  М до примерно  $1 \times 10^{-8}$  М, от примерно  $1 \times 10^{-8}$  М до примерно  $1 \times 10^{-7}$  М, или от примерно  $1 \times 10^{-7}$  М до примерно  $1 \times 10^{-6}$  М. В конкретных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе анти-ВСМА антитело связывается с ВСМА (например, ВСМА человека) с  $K_d$ , составляющей примерно  $1 \times 10^{-8}$  М или менее. В конкретных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе анти-ВСМА антитело связывается с ВСМА (например, ВСМА человека) с  $K_d$ , составляющей от примерно  $1 \times 10^{-9}$  М до примерно  $1 \times 10^{-8}$  М. В конкретных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе анти-ВСМА антитело связывается с ВСМА (например, ВСМА человека) с  $K_d$ , составляющей от примерно  $1 \times 10^{-9}$  М до примерно  $1,5 \times 10^{-9}$  М. В конкретных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе анти-ВСМА антитело связывается с ВСМА (например, ВСМА человека) с  $K_d$ , составляющей примерно  $1,2 \times 10^{-9}$  М. В конкретных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе анти-ВСМА антитело связывается с ВСМА (например, ВСМА человека) с  $K_d$ , составляющей от примерно  $4 \times 10^{-9}$  М до примерно  $5 \times 10^{-9}$  М. В конкретных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе анти-ВСМА антитело связывается с ВСМА (например, ВСМА человека) с  $K_d$ , составляющей примерно  $5 \times 10^{-9}$  М. В конкретных вариантах осуществления

раскрытое в настоящем документе анти-ВСМА антитело связывается с ВСМА (например, ВСМА человека) с  $K_d$ , составляющей примерно  $4,8 \times 10^{-9}$  М. В конкретных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе анти-ВСМА антитело связывается с ВСМА (например, ВСМА человека) с  $K_d$ , составляющей от примерно  $8 \times 10^{-9}$  М до примерно  $9 \times 10^{-9}$  М. В конкретных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе анти-ВСМА антитело связывается с ВСМА (например, ВСМА человека) с  $K_d$ , составляющей примерно  $8 \times 10^{-9}$  М. В конкретных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе анти-ВСМА антитело связывается с ВСМА (например, ВСМА человека) с  $K_d$ , составляющей примерно  $8,1 \times 10^{-9}$  М.

Тяжелая и легкая цепи антитела по настоящему изобретению могут быть полноразмерными (например, антитело может содержать по меньшей мере одну (например, одну или две) полную тяжелую цепь и по меньшей мере одну (например, одну или две) полную легкую цепь) или могут содержать антигенсвязывающую часть (Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fv или одноцепочечный Fv-фрагмент («scFv»)). В конкретных вариантах осуществления константную область тяжелой цепи антитела выбирают из, например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD и IgE, в частности, выбирают из, например, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, более конкретно, IgG1 (например, IgG1 человека). В другом варианте осуществления константную область легкой цепи антитела выбирают из, например, каппа или лямбда, в частности, каппа.

#### *1. Одноцепочечные переменные фрагменты (scFv)*

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение охватывает антитела, которые содержат последовательность scFv, слитую с одним или более константными доменами, с образованием антитела с Fc-областью человеческого иммуноглобулина, для получения двухвалентного белка, что повышает общую avidность и стабильность антитела. Кроме того, Fc-фрагмент делает возможной прямую конъюгацию других молекул, включая, но без ограничения, флуоресцентные красители, цитотоксины, радиоизотопы и так далее, с антителом, например, для использования в количественном определении антигена, иммобилизации антитела для определения аффинности, для направленной доставки терапевтического средства, для тестирования на Fc-опосредованную цитотоксичность с использованием иммунных эффекторных клеток и для многих других вариантов применения.

Представленные в настоящем документе результаты подчеркивают специфичность, чувствительность и полезность антител по изобретению при таргетировании полипептида ВСМА.

Молекулы по изобретению получены в результате идентификации и выбора с использованием фагового дисплея одноцепочечных переменных фрагментов (scFv), аминокислотная последовательность которых придает молекулам специфичность в отношении интересующего полипептида ВСМА и создает основу для всех антигенсвязывающих белков по изобретению. Таким образом, scFv можно использовать для конструирования множества различных молекул «антител», включая, например, полноразмерные антитела, их фрагменты, такие как Fab и F(ab')<sub>2</sub>, минитела, слитые белки, в том числе слитые белки scFv-Fc, мультивалентные антитела, то есть, антитела, которые имеют более одной специфичности для одного и того же антигена или разных антигенов, например, биспецифичные антитела, триотела и так далее (смотри Cuesta *et al.*, Multivalent antibodies: when design surpasses evolution. Trends in Biotechnology 28: 355-

362 2010).

В конкретных вариантах осуществления антигенсвязывающий белок представляет собой полноразмерное антитело, тяжелая и легкая цепи антитела по настоящему изобретению могут быть полноразмерными (например, антитело может содержать по меньшей мере одну, и предпочтительно две полные тяжелые цепи, и по меньшей мере одну, и предпочтительно две полные легкие цепи), или может содержать антигенсвязывающую часть (Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fv или одноцепочечный Fv-фрагмент («scFv»)).

В конкретных вариантах осуществления константную область тяжелой цепи антитела выбирают из, например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD и IgE. В конкретных вариантах осуществления изотип иммуноглобулина выбирают из IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, более конкретно, IgG1 (например, IgG1 человека). Выбор изотипа антитела может зависеть от иммунной эффекторной функции, которую антитело предназначено выполнять.

Для конструирования рекомбинантного иммуноглобулина, соответствующие аминокислотные последовательности константных областей различных изотипов иммуноглобулина и способы получения широкого спектра антител известны специалистам в данной области.

В конкретных вариантах осуществления антитело или другой антигенсвязывающий белок представляет собой анти-BCMA scFv, или его антигенсвязывающий фрагмент, имеющий антигенсвязывающую область, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 и специфически связывается с полипептидом BCMA (например, полипептидом BCMA, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, которая представлена ниже, или ее фрагменты), обозначенный ET140-192 (другое название «ET140-42»).

MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILW  
TCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRGL  
EYTVVEECTCEDCIKSKPKVDS DHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEK  
SISAR [SEQ ID NO: 71]

В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело представляет собой слитый белок scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> или CDR, выбранными из таблицы 1. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, смотри таблицу 1. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2, смотри таблицу 1. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, и V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2, смотри таблицу 1. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность,

приведенную в SEQ ID NO: 89, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 90, или ее консервативные модификации, и V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 91, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 1. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 92, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 93, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 94, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 1. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 89, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 90, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 91, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 92, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 93, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 94, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 1. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 89, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 90, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 91, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 92, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 93, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 94.

Таблица 1

35	Антиген	Полипептид BCMA, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
	CDR	1	2	3
	V <sub>H</sub>	VSSNSAAWN [SEQ ID NO: 89]	YRSKWYN [SEQ ID NO: 90]	ARQGYSYGYSDV [SEQ ID NO: 91]
	V <sub>L</sub>	SSNIGHND [SEQ ID NO: 92]	FDD [SEQ ID NO: 93]	AAWDGSLNAFV [SEQ ID NO: 94]
40	Полная V <sub>H</sub>	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPЭДТАVYYCARQGYSYGYSDVWGQGTILTVSS [SEQ ID NO: 1]		
	ДНК	Caggtacagctgcagcagtcaggctcaggactggtgaagccctgcagaccctctcactcactgtgccatctcggggacagtgtctctagcaacagctgctgtggaactgatcaggcagctcccatcgagagccctgagtgctgggaagacatactacaggtccaagtgtgataatgattatgcagtatctgtgaaaagtcgaataaccatcaaccagacacatccaagaaccagttctcctgcagctgaactctgtgactcccgaggacacggctgtgtattactgtgcgcgccagggtactcttactacggttactctgatgtttggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 3]		
	Полная V <sub>L</sub>	QSVLTQPPSVSVAPRQRTISCSGSSSNIGHNDVSWYQHLPGKAPRLLIYFDDLLPSGVSDRFSASKSGTSASLAISGLQSEDEADYCAAWDGLSLNAFVFGTGKTVTLG [SEQ ID NO: 2]		
45	ДНК	Cagctgtgctgactcagccaccctcggtgtctgtagccccaggcagaggggtccatctcgtgttctggaagcagctccaacatcgacataatgatgaagctgtgaccagcatctcccagggaaggctcccagactcctcatctatitgatcactgtgtccctcagggtgtctgtgaccgattctgtgctccaagtgtggcaccctcagctccctggccatcagtggtctccagctgagggatgaggtgattattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatgccttctcctggaactgggaccaaggtcaccgtctcaggt [SEQ ID NO: 4]		
	scFv	QSVLTQPPSVSVAPRQRTISCSGSSSNIGHNDVSWYQHLPGKAPRLLIYFDDLLPSGVSDRFSASKSGTSASLAISGLQSEDEADYCAAWDGLSLNAFVFGTGKTVTLGSRGGGGSGGGGGSGGGGSLMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPЭДТАVYYCARQGYSYGYSDVWGQGTILTVSS [SEQ ID NO: 72]		

В конкретных вариантах осуществления антитело или другой антигенсвязывающий белок представляет собой анти-BCMA scFv, или его антигенсвязывающий фрагмент, имеющий антигенсвязывающую область, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73 и специфически связывается с полипептидом BCMA (например, полипептидом BCMA, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 или ее фрагменты), обозначенный ET140-197 (другое название «ET140-47»).

В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело представляет собой слитый белок scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> или CDR, выбранными из таблицы 2. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5, смотри таблицу 2. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6, смотри таблицу 2. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5, и V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6, смотри таблицу 2. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 95, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 96, или ее консервативные модификации, и V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 97, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 2. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 98, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 99, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 100, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 2. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 95, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 96, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 97, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 98, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 99, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную

последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 100, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 2. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 95, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 96, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 97, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 98, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 99, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 100.

Таблица 2

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	VSSNSAAWN [SEQ ID NO: 95]	YRSKWYN [SEQ ID NO: 96]	ARYGFSGRFYDT [SEQ ID NO: 97]
V <sub>L</sub>	SSNIGNNA [SEQ ID NO: 98]	FDD [SEQ ID NO: 99]	AAWDDSLNGYV [SEQ ID NO: 100]
Полная V <sub>H</sub>	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPЭДТАVYYCARYGFSGRFYDTWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 5]		
ДНК	Caggtacagctgcagcagtcaggtccaggactggtgaagccctcgcagaccctctcactcacctgtgccatctccggggacagtgctctagcaacagtcgtctggaaactgatcaggcagtcgccatcgagaggccttgagtgctgggaaggacatactacaggtccaagtggataatgattatgcagtatctgtgaaaagtcgaataaccatcaaccagacacatccaagaaccagttctccctgcagctgaactctgtgactccgaggacacggctgtgtattactgtgcgcgtacgggttctctggttctctgtttctacgatacttggggtcaagtgactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 7]		
Полная V <sub>L</sub>	QPVLTPPPSVSEAPRQRTVISCSSNIGNNAWNWYQQLPGKAPKLLIYFDDLLSSGVSDRFGSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGKTVTLG [SEQ ID NO: 6]		
ДНК	Cagcctgtgctgactcagccacccctcggtgctgaagcccccaggcagagggtcacatctctgttctggaagcagctccaacatcggaataatgctgtaaacgtgtaccagcagctcccaggaaaggctcccaactctcatctattttgatgactctgctctcagggtctctgaccgattctctggtcctcaagtctggcacctcagctccctggccatcagtggtctccagctgaagatgaggtgattattactgtgcagcagtggaatgacacagctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcacctgcctaggt [SEQ ID NO: 8]		
scFv	QPVLTPPPSVSEAPRQRTVISCSSNIGNNAWNWYQQLPGKAPKLLIYFDDLLSSGVSDRFGSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGKTVTLGSRGGGGSGGGSGGGGSLMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPЭДТАVYYCARYGFSGRFYDTWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 73]		

В конкретных вариантах осуществления антитело или другой антигенсвязывающий белок представляет собой анти-ВСМА scFv, или его антигенсвязывающий фрагмент, имеющий антигенсвязывающую область, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74 и специфически связывается с полипептидом ВСМА (например, полипептидом ВСМА, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 или ее фрагменты), обозначенный ET140-180 (другое название «ET140-30»).

В конкретных вариантах осуществления анти-ВСМА scFv антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 9, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления анти-ВСМА scFv антитело представляет собой слитый белок scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> или CDR, выбранными из таблицы 3. В конкретных вариантах осуществления анти-ВСМА scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 9, смотри таблицу 3. В конкретных вариантах осуществления анти-ВСМА scFv содержит



$V_L$ , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, смотри таблицу 3. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит  $V_H$ , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 9, и  $V_L$ , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, смотри таблицу 3. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит  $V_H$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 101, или ее консервативные модификации,  $V_H$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 102, или ее консервативные модификации, и  $V_H$  CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 103, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 3. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит  $V_L$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 104, или ее консервативные модификации,  $V_L$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 105, или ее консервативные модификации, и  $V_L$  CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 106, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 3. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит  $V_H$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 101, или ее консервативные модификации,  $V_H$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 102, или ее консервативные модификации,  $V_H$  CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 103, или ее консервативные модификации,  $V_L$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 104, или ее консервативные модификации,  $V_L$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 105, или ее консервативные модификации, и  $V_L$  CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 106, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 3. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит  $V_H$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 101,  $V_H$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 102,  $V_H$  CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 103,  $V_L$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 104,  $V_L$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 105, и  $V_L$  CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 106.

Таблица 3

Антиген	Полипептид BCMA, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
$V_H$	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 101]	IPILGIA [SEQ ID NO: 102]	ARSGYSKSIVSYMDY [SEQ ID NO: 103]
$V_L$	SSNIGSNV [SEQ ID NO: 104]	RNN [SEQ ID NO: 105]	AAWDDSLSGYV [SEQ ID NO: 106]
Полная $V_H$	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSЭДТАVYYCARSGYSKSIVSYMDYWGQGTITVSS [SEQ ID NO: 9]		

ДНК	Gaggtccagctggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacagggccctggacaaggcttgagtgatgggaagcatccctatccttggtatagcaactacgcacagaagtccagggcagagtcaccatgaccgaggacacatctacagacacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgctctggttactctaaatcatcgtttctacatggattactgggtgaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 11]
Полная V <sub>L</sub>	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSNIGSNVVFYQQLPGTAPKLVYRNNQRPSGVPDRFSVSKSGTSASLAI SGLRSEDEADY YCAAWDDSLSGYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO: 10]
ДНК	Ctgcctgtgctgactcagccccctccagctctgggacccccgggcagagggtcaccgtctctgttctggaagcagctccaacatcggaagtaattgttattctgtaccagcagctccagggcacggcccccaactgtcatctataggaataatcaacggccctcaggggtccctgaccgattctctgtctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtctccgggtccgaggacgaggtgattattgtgctgagcttgggatgacacgctgagtggttatgtcttcggaactgggaccaagtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO: 12]
scFv	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSNIGSNVVFYQQLPGTAPKLVYRNNQRPSGVPDRFSVSKSGTSASLAI SGLRSEDEADY YCAAWDDSLSGYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGLEMAEVQLVQSGAEVKKPGS SVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIAN YAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSD TAVYYCARSGYSKIVSYMDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 74]

В конкретных вариантах осуществления антитело или другой антигенсвязывающий белок представляет собой анти-BCMA scFv, или его антигенсвязывающий фрагмент, имеющий антигенсвязывающую область, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75 и специфически связывается с полипептидом BCMA (например, полипептидом BCMA, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 или ее фрагменты), обозначенный ET140-172 (другое название «ET140-22»).

В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело представляет собой слитый белок scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> или CDR, выбранными из таблицы 4. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, смотри таблицу 4. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, смотри таблицу 4. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, и V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, смотри таблицу 4. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 107, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 108, или ее консервативные модификации, и V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 109, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 4. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 110, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 111, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 112, или ее консервативные модификации, смотри таблицу

4. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 107, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 108, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 109, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 110, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 111, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 112, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 4. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 107, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 108, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 109, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 110, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 111, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 112.

### Таблица 4

[illegible]

В конкретных вариантах осуществления антитело или другой антигенсвязывающий белок представляет собой анти-BCMA scFv, или его антигенсвязывающий фрагмент, имеющий антигенсвязывающую область, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76 и специфически связывается с полипептидом BCMA (например, полипептидом BCMA, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 или ее фрагменты), обозначенный ET140-157 (другое название «ET140-7»).

В конкретных вариантах осуществления анти-ВСМА scFv антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность,

приведенную в SEQ ID NO: 17, и вариабельную область легкой цепи, содержащую  
 аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 18, необязательно,  
 с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между  
 вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи. В  
 5 конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную  
 последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах  
 осуществления анти-BCMA scFv антитело представляет собой слитый белок scFv-Fc  
 или полноразмерный IgG человека с областями V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> или CDR, выбранными из  
 таблицы 5. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>,  
 10 содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 17,  
 смотри таблицу 5. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит  
 V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 18,  
 смотри таблицу 5. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит  
 15 V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 17,  
 и V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO:  
 18, смотри таблицу 5. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит  
 V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID  
 NO: 113, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную  
 20 последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 114, или ее консервативные  
 модификации, и V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность,  
 приведенную в SEQ ID NO: 115, или ее консервативные модификации, смотри таблицу  
 5. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub> CDR1,  
 25 содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 116,  
 или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную  
 последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 117, или ее консервативные  
 модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность,  
 30 приведенную в SEQ ID NO: 118, или ее консервативные модификации, смотри таблицу  
 5. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1,  
 содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 113,  
 или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную  
 последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 114, или ее консервативные  
 35 модификации, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность,  
 приведенную в SEQ ID NO: 115, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR1,  
 содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 116,  
 или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную  
 40 последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 117, или ее консервативные  
 модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность,  
 приведенную в SEQ ID NO: 118, или ее консервативные модификации, смотри таблицу  
 5. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен  
 содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную  
 45 в SEQ ID NO: 113, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,  
 приведенную в SEQ ID NO: 114, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную  
 последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 115, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую

аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 116, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 117, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 118.

Таблица 5

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 113]	IIPILGIA [SEQ ID NO: 114]	ARTGYESWGSYEVIDR [SEQ ID NO: 115]
V <sub>L</sub>	SSNIGSNT [SEQ ID NO: 116]	SNN [SEQ ID NO: 117]	AAWDDSLNGVV [SEQ ID NO: 118]
Полная V <sub>H</sub>	QVQLVESGAIEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSЭДТАVYYCARTGYESWGSYEVIDRWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 17]		
ДНК	Cagggtgcagctggtggagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggaaggtctcctgcaaggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcg acaggccctggacaagggtctgagtgatgggaaggatcatccctatccttggtatagcaaacacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgggacgaatcca cgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgagggacacggccgtatattactgtgcgcgactggttacgaatctgggttcttacgaagttatcgatcgttggg tcaaggtactctggtgacctctctca [SEQ ID NO: 19]		
Полная V <sub>L</sub>	QAVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGSNTVNWYRQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIS GLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO: 18]		
ДНК	Cagggtgtgctgactcagccacctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcacatctctgttctggaagcagctccaacatcggaagtaataactgtaactggtaccgg cagctcccaggaacggccccaaactcctcatatagtaataatcagcgccctcagggtccctgaccgattctctggtcccaagctggcacctcagcctccctggccatca gtgggtcctcagcttgaggatgaggtgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggtgtgtattcggcgagggaaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO: 20]		
scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGSNTVNWYRQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIS GLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSGGGGSLMAQVQLVESGAIEVKKPGS SVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADESTAYMELSSLRSЭДТА VYYCARTGYESWGSYEVIDRWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 76]		

В конкретных вариантах осуществления антитело или другой антигенсвязывающий белок представляет собой анти-ВСМА scFv, или его антигенсвязывающий фрагмент, имеющий антигенсвязывающую область, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77 и специфически связывается с полипептидом ВСМА (например, полипептидом ВСМА, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 или ее фрагменты), обозначенный ET140-153 (другое название «ET140-3»).

В конкретных вариантах осуществления анти-ВСМА scFv антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 21, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 22, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления анти-ВСМА scFv антитело представляет собой слитый белок scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> или CDR, выбранными из таблицы 6. В конкретных вариантах осуществления анти-ВСМА scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 21, смотри таблицу 6. В конкретных вариантах осуществления анти-ВСМА scFv содержит V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 22, смотри таблицу 6. В конкретных вариантах осуществления анти-ВСМА scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 21, и V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 22, смотри таблицу 6. В конкретных вариантах осуществления анти-ВСМА scFv содержит

V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 119, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 120, или ее консервативные модификации, и V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 121, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 6. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 122, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 123, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 124, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 6. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 119, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 120, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 121, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 122, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 123, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 124, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 6. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 119, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 120, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 121, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 122, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 123, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 124.

Таблица 6

Антиген	Полипептид BCMA, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 119]	IIPILGIA [SEQ ID NO: 120]	ARGGYSHDMWSED [SEQ ID NO: 121]
V <sub>L</sub>	SSNIGSNS [SEQ ID NO: 122]	SNN [SEQ ID NO: 123]	ATWDDNLNVHYV [SEQ ID NO: 124]
Полная V <sub>H</sub>	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSQDTAVYYCARGGYSHDMWSEDWGQGTLLVTVSS [SEQ ID NO: 21]		
ДНК	Caggtgcagctggtgcagctctgggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgtgaaggtctcctgcaaggctctggaggcacctcagcagctatgctatcagctgggtgcgacagggccctggacaaggccttgagtgatgggaaggaatcctatccttggtatagcaaaactacgcacagaagttccaggcgagagtcacgattaccgagacaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgggtgttactactctcatgacatgtgtctgaagattgggtgaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 23]		
Полная V <sub>L</sub>	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGKVTVLG [SEQ ID NO: 22]		
ДНК	Ctgcctgtgctgactcagccaccctcagcgtctggaccctggcagagggtcaccatctctgttctggagcaggtccaacatcgaggagtaattctgttaactggtatcgacaactccagaggagcgcccccactcctcatctatagtaataatcagcggcccccagggtccctgtgcgattctgtgctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtctcagctgaagatgaggccacttattactgtgcaacatgggatgacaatctgaatgttactatgtcttcggaactgggaccaagggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO: 24]		

	NO: 24]
scFv	LPVLTQPPSASGTPGQRTVISCGRSSNIGSNVSNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAIS GLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SSVKVSCASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEД TAVYYCARGGYYSHDMWSEDWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 77]

В конкретных вариантах осуществления антитело или другой антигенсвязывающий белок представляет собой анти-BCMA scFv, или его антигенсвязывающий фрагмент, имеющий антигенсвязывающую область, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78 и специфически связывается с полипептидом BCMA (например, полипептидом BCMA, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 или ее фрагменты), обозначенный ET140-201 (другое название «ET140-51»).

В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 25, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 26, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело представляет собой слитый белок scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> или CDR, выбранными из таблицы 7. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 25, смотри таблицу 7. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 26, смотри таблицу 7. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 25, и V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 26, смотри таблицу 7. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 125, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 126, или ее консервативные модификации, и V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 127, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 7. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 128, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 129, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 130, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 7. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 125, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 126, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность,

приведенную в SEQ ID NO: 127, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 128, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 129, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 130, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 7. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 125, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 126, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 127, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 128, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 129, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 130.

### Таблица 7

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	GGISNSNW [SEQ ID NO: 125]	IYHSGST [SEQ ID NO: 126]	ARRDNWKPTTTKIDGFDI [SEQ ID NO: 127]
V <sub>L</sub>	SGYSNYK [SEQ ID NO: 128]	VGTGGIVG [SEQ ID NO: 129]	GADHSGSGSNFVYV [SEQ ID NO: 130]
Полная V <sub>H</sub>	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCVSGGISNSNWSWVRQPPGKLEWIGEIYHSGSTKYNPSLRSRVTTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARRDNWKPTTTKIDGFDIWIWGQTMVTVSS [SEQ ID NO: 25]		
ДНК	Caggtgcagctgcaggagtcgggccaggactggtgaagccttggggaccctgtccctcacctgcgggtgtctctggtgctccatcagcaatagtaactggtggagtgggtccgccagccccgggaaggggctggagtggaattgggaatatcatatagtgggagcaccaagtacaacccgtccctcaggagtcgagtcaccatatcagtagacaagtcagaagaccgtctccctaaaatgagctctgtgaccgcccgggacacggcgctataattactgtcgagacagataactggaagacccccactaccaaaatgatggtttgatatctggggccaagggaacatggtcacctctctca [SEQ ID NO: 27]		
Полная V <sub>L</sub>	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGRPRFVMRVGTGGIVGSKGDGIPDRFSVLGSGLNRYLTIKNIQEEDEGDYHCGADHSGSGSNFVYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO: 26]		
ДНК	Cagcctgtgtgactcagccacctctgtcatcagcctccctgggagcctgggtcacactcacctgcaccctgagcagcggctcagtaattataaagtggactggtaccagcagagaccagggaagggcccccggtttgtgatgcagtgggcactggtgggattgtgggatcaagggggatggcatccctgatcgcttcagtcctgggctcaggcctgaatcgtacctgacctcaagaacatccaggagaagaatgaggtggaactatcactgtgggcagaccatggcagtgaggacacttcgtgatgtcttcggaactgggaccaaggtcacctctaggt [SEQ ID NO: 28]		
scFv	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGRPRFVMRVGTGGIVGSKGDGIPDRFSVLGSGLNRYLTIKNIQEEDEGDYHCGADHSGSGSNFVYVFGTGTKVTVLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCVSGGISNSNWSWVRQPPGKLEWIGEIYHSGSTKYNPSLRSRVTTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARRDNWKPTTTKIDGFDIWIWGQTMVTVSS [SEQ ID NO: 78]		

В конкретных вариантах осуществления антитело или другой антигенсвязывающий белок представляет собой анти-BCMA scFv, или его антигенсвязывающий фрагмент, имеющий антигенсвязывающую область, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79 и специфически связывается с полипептидом BCMA (например, полипептидом BCMA, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 или ее фрагменты), обозначенный ET140-167 (другое название «ET140-17»).

В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 29, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 30, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную



последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело представляет собой слитый белок scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> или CDR, выбранными из таблицы 8. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>,  
 5 содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 29, смотри таблицу 8. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 30, смотри таблицу 8. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 29,  
 10 и V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 30, смотри таблицу 8. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 131, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную  
 15 последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 132, или ее консервативные модификации, и V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 133, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 8. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub> CDR1,  
 20 содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 134, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 135, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность,  
 25 приведенную в SEQ ID NO: 136, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 8. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 131, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную  
 30 последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 132, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 133, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 134, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную  
 35 последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 135, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 136, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 8. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную  
 40 в SEQ ID NO: 131, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 132, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 133, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 134, V<sub>L</sub> CDR2,  
 45 содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 135, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 136.

Таблица 8

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	GYTFTGY Y [SEQ ID NO: 131]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 132]	ARSQWGSSWDY [SEQ ID NO: 133]
V <sub>L</sub>	QSISSY [SEQ ID NO: 134]	AAS [SEQ ID NO: 135]	QQSYSTPPT [SEQ ID NO: 136]
Полная V <sub>H</sub>	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTGY YMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSLRLRSDDTAVYYCAR SQWGSSWDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 29]		
ДНК	Caggctccagctggtcagctctgggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggctctctcgaaggctcttgatacacctccaccggctactatagcactgggtgcgacagggccctggacaaggccttgagtggtggatggatgaacccaacagtgtggcgacaaactatgcacagaagtgttcaggcgaggctcacactgaccaggggacacagtcacatgcacagcctacatggagctgagcaggctgagatctgacgacacgcggctgtattactgtgcgcgctctcactggtgggttctcttgggattactgagggtcaaggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 31]		
Полная V <sub>L</sub>	DIQLTQSPSSLASV GDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGDTFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKEIKR [SEQ ID NO: 30]		
ДНК	Gacatccagttgaccacagctctccactctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcactgtccggggcaagtcagagcattagcagctatftaaattggatcagcagaaaccagggaagccctaaagctctgactatgctgcatcagttgcaaaagtgggcctccatacaaggttcagtgagtcagtgatctggacagatgttccacttcaccatcagcagctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagagttacagtaccctccgcagcttcggccaagggaaccaagtgggagatcaaacgt [SEQ ID NO: 32]		
scFv	DIQLTQSPSSLASV GDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGDTFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKEIKRSRGGGSGGGSGGGGSGLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTGY YMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSLRLRSDDTAVYYCAR SQWGSSWDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 79]		

В конкретных вариантах осуществления антитело или другой антигенсвязывающий белок представляет собой анти-BCMA scFv, или его антигенсвязывающий фрагмент, имеющий антигенсвязывающую область, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80 и специфически связывается с полипептидом BCMA (например, полипептидом BCMA, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 или ее фрагменты), обозначенный ET140-163 (другое название «ET140-13»).

В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 33, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 34, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело представляет собой слитый белок scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> или CDR, выбранными из таблицы 9. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 33, смотри таблицу 9. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 34, смотри таблицу 9. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 33, и V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 34, смотри таблицу 9. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 137, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 138, или ее консервативные модификации, и V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 139, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 9. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 140,

или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 141, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 142, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 9. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 137, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 138, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 139, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 140, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 141, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 142, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 9. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 137, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 138, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 139, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 140, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 141, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 142.

### Таблица 9

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	GYTFTGY Y [SEQ ID NO: 137]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 138]	ARSSYHLYGYDS [SEQ ID NO: 139]
V <sub>L</sub>	NDYTNKY [SEQ ID NO: 140]	VGPGGIVG [SEQ ID NO: 141]	GADHGTGSNFVYV [SEQ ID NO: 142]
Полная V <sub>H</sub>	EVQLVESGAIEVKKPGASVKVCSKASGYTFTGY YMHVWRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSLRLSDDTAVYYCARSSYHLYGYDSWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 33]		
ДНК	Gaggtgcagctggtggagtcggggcctgaggtgaagaagcctggggcctcagtggaaggtctctcgaaggctcttgatcaccttcaccggctactatgatgcactggggtgcgacaggccctggacaaaggccttgagtgatggagtgatcaacctaacagtggtggcacaaactatgcacagaagtttcaggcgagggtcaccatgatcaccaggggacacgtccatcagcacagcctacatggagctgagcagcgtgagatcgcgacacggccgtatattactgtgcgcgtctcttaccatctgtacgggttacgattcttggggtcaagggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 35]		
Полная V <sub>L</sub>	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSNDYTNKYVDWYQQRPGKGPRFV MRV/GPGGIVGSKGDGIPDRFSVLGSLNRYLTIKNIQEEDES DYHCGADHGTGSNFVYVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO: 34]		
ДНК	Cagcctgtgctgactcagccacctctctgcatcagcctccctgggagcctcgtgctactctacatgcacctgagcaacgactacactaattataaagtggagctgtaccagcagagaccagggaaggggcccccgggtgtgatcgagtgggccctgtgggtgattgtgggtccaagggggatgcacacctgatcgtcttcagctcttgggctcaggcctgaatcgatacctgaccatcaagaacatccaggaggagatgagatgactacactgtggggcgaccactgcagggggaacactcgtgtactgttggcgaggggaccaagctgaccgtctcaggt [SEQ ID NO: 36]		
scFv	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSNDYTNKYVDWYQQRPGKGPRFV MRV/GPGGIVGSKGDGIPDRFSVLGSLNRYLTIKNIQEEDES DYHCGADHGTGSNFVYVFGGGTKLTVLSRGGGGSGGGGSGGGGSLMAEAEVQLVESGAIEVKKPGASVKVCSKASGYTFTGY YMHVWRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSLRLSDDTAVYYCARSSYHLYGYDSWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 80]		

В конкретных вариантах осуществления антитело или другой антигенсвязывающий белок представляет собой анти-BCMA scFv, или его антигенсвязывающий фрагмент, имеющий антигенсвязывающую область, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81 и специфически связывается с полипептидом BCMA (например, полипептидом BCMA, содержащим аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 71 или ее фрагменты), обозначенный ET140-207 (другое название «ET140-57»).

В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело содержит  
 5 вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 37, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 38, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между  
 10 вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 98. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело представляет собой слитый белок scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> или CDR, выбранными из  
 15 таблицы 10. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 37, смотри таблицу 10. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 38, смотри таблицу 10. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 37,  
 20 и V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 38, смотри таблицу 10. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 143, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 144, или ее консервативные модификации, и V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную  
 25 последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 145, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 10. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 146, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 147, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную  
 30 последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 148, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 10. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 143, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 144, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную  
 35 последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 145, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 146, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 147, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную  
 40 последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 148, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 10. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную

последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 143, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 144, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 145, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 146, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 147, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 148.

### Таблица 10

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 143]	IIPIFSTA [SEQ ID NO: 144]	ARQPWTWYSPYDQ [SEQ ID NO: 145]
V <sub>L</sub>	SGYSNYK [SEQ ID NO: 146]	VDTGGIVG [SEQ ID NO: 147]	GADHSGSGSNFVWV [SEQ ID NO: 148]
Полная V <sub>H</sub>	QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFSTANYAQKFQGRVTMTTD TSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARQPWTWYSPYDQWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 37]		
ДНК	Caggtgcagctggtgcagctctgggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgaaggtccttgaggcaccctcagcagctatgctatcagctgggtgc gacagggcccttggaacaaggcttgatggatggaggatcatccctatcttagtacagcaaacatcgcacagaagtccaggcgagagtcaccatgaccacagacacatc cacgagcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacggccgtgtattactgtgcgcgcagccgtggacttggtactctccgtacgacatgctgggtcaa gggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 39]		
Полная V <sub>L</sub>	QPVLTPPPASASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGRFLMRVDTGGIVGSKGDGIPDRFSVSGSGL NRYLTIKNIQEEDES DYHCGADHSGSGSNFVWVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO: 38]		
ДНК	Cagcctgtgctgactcagccactcttctgcatcagcctccctgggagcctcgggtcacactcacctgcaccctgagcagcggtcacagtaattataaagtggactggatcaacag agaccagggaagggcccccggttctgatgcgagtagacaccgggtgggattgtgggaccgaaggggatggatccctgatcgcttctcagctcgggctcaggctgtaatcg gtacctgaccatcaagaacattcgaagaaggatgagatgactaccactgtggggcagaccatcgagctggggaggaacctgtgtgggtgttcggcggaagggaaccaagt gaccgtcctaggt [SEQ ID NO: 40]		
scFv	QPVLTPPPASASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGRFLMRVDTGGIVGSKGDGIPDRFSVSGSGL NRYLTIKNIQEEDES DYHCGADHSGSGSNFVWVFGGGTKLTVLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSLMAQVQVLVQSG AEVKKPGSSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFSTANYAQKFQGRVTMTTDSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCARQPWTWYSPYDQWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 81]		

В конкретных вариантах осуществления антитело или другой антигенсвязывающий белок представляет собой анти-BCMA scFv, или его антигенсвязывающий фрагмент, имеющий антигенсвязывающую область, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 и специфически связывается с полипептидом BCMA (например, полипептидом BCMA, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 или ее фрагменты), обозначенный ET140-165 (другое название «ET140-15»).

В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 41, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 42, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело представляет собой слитый белок scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> или CDR, выбранными из таблицы 11. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 41, смотри таблицу 11. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 42, смотри таблицу 11. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 41,

и  $V_L$ , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 42, смотри таблицу 11. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит  $V_H$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 149, или ее консервативные модификации,  $V_H$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 150, или ее консервативные модификации, и  $V_H$  CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 151, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 11. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит  $V_L$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 152, или ее консервативные модификации,  $V_L$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 153, или ее консервативные модификации, и  $V_L$  CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 154, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 11. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит  $V_H$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 147, или ее консервативные модификации,  $V_H$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 150, или ее консервативные модификации,  $V_H$  CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 151, или ее консервативные модификации,  $V_L$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 152, или ее консервативные модификации,  $V_L$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 153, или ее консервативные модификации, и  $V_L$  CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 154, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 11. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит  $V_H$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 149,  $V_H$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 150,  $V_H$  CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 151,  $V_L$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 152,  $V_L$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 153, и  $V_L$  CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 154.

Таблица 11

Антиген	Полипептид BCMA, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
	1	2	3
$V_H$	GFTFSTYA [SEQ ID NO: 149]	ITPGGDRT [SEQ ID NO: 150]	ARYYGYMIDM [SEQ ID NO: 151]
$V_L$	QSLHNSGNY [SEQ ID NO: 152]	LGS [SEQ ID NO: 153]	MQALQTPLT [SEQ ID NO: 154]
Полная $V_H$	EVQLVETGGGLVQPGLSLRSCAASGFTFSTYAMTWVRQAPGKLEWVSAITPGGDRITYYADSVKGRFTISR DNSRNTLYLQMNLSRAЭДТАVYYCARYYGYMIDMWGQGTLYTVSS [SEQ ID NO: 41]		
ДНК	Gaggtgcagctggtgagactgggggagggcctgtacagcctggggggtccctgagactctctgtgctgcctctggattcacctttagcacctatgccatgacctgggtcc gccaggctccaggaaggaggctggagtggtctcagctattactctgtggtgatcgcatactacgcagactccgtgaaggccggttcactatctccagagacaattcc aggaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggcgtatattactgtgcgcgctactacggttacatgatcgcgatgtgggtcaagggtactctggt gaccgtctctca [SEQ ID NO: 43]		
Полная $V_L$	DVVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHNSGNYLDWYLLQKPGQSPQLLIYLGNSNRASGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIKR [SEQ ID NO: 42]		

ДНК	Gatgttgatgactcagtcctccactctccctgccctgacccctggagagccggcctccatctcctgcaggtctagtcagagcctcctgcatagtaatggatacaactatttggattgtacctgcagaagccagggcagtcctccacagctcctgatctatttgggtctaatcgggctcggggtcctgacaggttcagtggtgagtcaggcacagatttaccagtaaatcagcagagtgaggctgaggatgttgggtttattactgcatgcaagctctacaaactcctctcacttccggcggaggaccagggtgaaatcaaacgt [SEQ ID NO: 44]
scFv	DVVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCMQALQTLPTFGGGTKVEIKRSRGGGSGGGSGGGGSLMAEVLIVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYAMTWVRQAPGKGLEWVSAITPGGDRITYYADSVKGRFTISRDNRSNTLYLQMN SLRAЭДТАVYYCARYGYMIDMWGQGTLYTVSS [SEQ ID NO: 82]

В конкретных вариантах осуществления антитело или другой антигенсвязывающий белок представляет собой анти-BCMA scFv, или его антигенсвязывающий фрагмент, имеющий антигенсвязывающую область, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83 и специфически связывается с полипептидом BCMA (например, полипептидом BCMA, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 или ее фрагменты), обозначенный ET140-188 (другое название «ET140-38»).

В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 45, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 46, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело представляет собой слитый белок scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> или CDR, выбранными из таблицы 12. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 45, смотри таблицу 12. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 46, смотри таблицу 12. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 45, и V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 46, смотри таблицу 12. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 155, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 156, или ее консервативные модификации, и V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 157, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 12. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 158, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 159, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 160, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 12. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 155, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 156,

или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 157, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 158, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 159, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 160, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 12. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 155, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 156, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 157, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 158, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 159, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 160.

Таблица 12

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	GYTFTGYY [SEQ ID NO: 155]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 156]	ARSQWGGTYDY [SEQ ID NO: 157]
V <sub>L</sub>	SSNIGSNT [SEQ ID NO: 158]	SNN [SEQ ID NO: 159]	AAWDDSLNGWV [SEQ ID NO: 160]
Полная V <sub>H</sub>	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWLRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNNAQEFQGRITMT RDSINTAYMELSRRLSDDTAVYYCARSQWGGTYDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 45]		
ДНК	Cagatgcagcttggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagctctctgcgaaggctcttgatcacaccttcaccggctattatgtacactggtgcgac aggcccttgagacaaggccttgagtggtgggtgatcaaccctaacagtcggcgccacaaacaatgcacaggagttcaaggcaggatcaccatgaccaggggacacgtccatc aacacagcctcatatggagctgagcaggctgagatctgacgacgcccgtgtattactgtgcgcgtcagctggggctgacttacgactgggtcaaggctactctggtgac cgctctctca [SEQ ID NO: 47]		
Полная V <sub>L</sub>	SYVLTQPPSASGTPGQRV/TISCSGSSSNIGSNTVNWYQQVPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGASASLAIS WLQSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO: 46]		
ДНК	Tcctatgtgctgactcagccacccctcagcgtctgggacccccgggcagagggctaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaagtaatactgtaaacgtgtaccagc aggctccagggaacggccccc aaactcctcatctatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgatctcttgctccaaagctctggccctcagcctcctggccatcag tggctccagctctgaggatgagcgtgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggtgggtgttcggcggaggggaccaaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO: 48]		
scFv	SYVLTQPPSASGTPGQRV/TISCSGSSSNIGSNTVNWYQQVPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGASASLAIS WLQSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVLSRGGGGSGGGGSGGGGSGLEMAQMQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGYTFTGYYVHWLRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNNAQEFQGRITMTRDTSINTAYMELSRRLS DDTAVYYCARSQWGGTYDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 83]		

В конкретных вариантах осуществления антитело или другой антигенсвязывающий белок представляет собой анти-BCMA scFv, или его антигенсвязывающий фрагмент, имеющий антигенсвязывающую область, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84 и специфически связывается с полипептидом BCMA (например, полипептидом BCMA, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 или ее фрагменты), обозначенный ET140-196 (другое название «ET140-46»).

В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 49, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 50, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи. В



конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело представляет собой слитый белок scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> или CDR, выбранными из

5 таблицы 13. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 49, смотри таблицу 13. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 50,

10 смотри таблицу 13. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 49, и V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 50, смотри таблицу 13. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv

15 содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 161, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 162, или ее консервативные модификации, и V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную

20 последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 163, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 13. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 164, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2,

25 содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 165, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 166, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 13. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv

30 содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 161, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 162, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную

35 последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 163, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 164, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 165,

40 или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 166, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 13. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную

45 последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 161, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 162, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 163, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 164, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную

в SEQ ID NO: 165, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 166.

### Таблица 13

	Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
	CDR	1	2	3
5	V <sub>H</sub>	GYDFTTYW [SEQ ID NO: 161]	IYPGSDST [SEQ ID NO: 162]	ARMWTFSDQG [SEQ ID NO: 163]
	V <sub>L</sub>	SSNIGSYT [SEQ ID NO: 164]	SNN [SEQ ID NO: 165]	AAWDDSLNGYV [SEQ ID NO: 166]
	Полная V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYDFTTYWIGWVRQMPGKGLEWGMHYPGSDSTRYSPSVRGRVTISADK SINTAYLQWSSLEASDTAMYYCARMWTFSDQGWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 49]		
10	ДНК	gagggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaaaagccgggggagctctctgaagatctccttaagggttctggatgatcttaccacactactggatcgggtgggtgcgc agatgccccgggaaggccctggatggatggggatcatctatctctggtgactctgataccagatacagccgtccgctccgaggccgggtcaccatctcagccgacaagtcctca acaccgctatttgcagtggaatgacctggaggcctccgacacgccatgtattactgtgcgcgatgtggacttctctcaggatggtggggtcgaaggtactctggtgaccgtct cctca [SEQ ID NO: 51]		
	Полная V <sub>L</sub>	QAVLTQPSPASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSYTVSWYQQLPGTAPKFLIYSNNQRPSPGVDPDRFSGSKSGTSASLAIS GLQSEDEADY YCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO: 50]		
	ДНК	Caggctgtctgctgactcagccacccctcagcgtctgggacccccgggcagagggctcacatctcttcttctggaagcagctccaacatcggaagtatactgtaagctgggtaccagc aactcccagggaacggccccaaattctcatctattctataataatcagccgccccacaggctccctgacccgattctctgctccaagttctggccactcagctccctggccatcagtg ggctccagctctgagggatgaggctgattattactgtgctgcatgggatgacagcctgaagtggttatctctcggactgggaccaaagtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO: 52]		
15	scFv	QAVLTQPSPASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSYTVSWYQQLPGTAPKFLIYSNNQRPSPGVDPDRFSGSKSGTSASLAIS GLQSEDEADY YCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSGLEMAEVQLVQSGAEVKKPGES LKISCKGSGYDFTTYWIGWVRQMPGKGLEWGMHYPGSDSTRYSPSVRGRVTISADK SINTAYLQWSSLEASDTA MYYCARMWTFSDQGWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 84]		

В конкретных вариантах осуществления антитело или другой антигенсвязывающий белок представляет собой анти-BCMA scFv, или его антигенсвязывающий фрагмент, имеющий антигенсвязывающую область, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85 и специфически связывается с полипептидом BCMA (например, полипептидом BCMA, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 или ее фрагменты), обозначенный ET140-204 (другое название «ET140-54»).

В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 53, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 54, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело представляет собой слитый белок scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> или CDR, выбранными из таблицы 14. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 53, смотри таблицу 14. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 54, смотри таблицу 14. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 53, и V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 54, смотри таблицу 14. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 167, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 168, или ее консервативные модификации, и V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 169, или ее консервативные

модификации, смотри таблицу 14. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 170, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 171, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 172, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 14. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 167, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 168, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 169, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 170, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 171, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 172, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 14. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 167, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 168, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 169, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 170, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 171, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 172.

Таблица 14

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	GYTFIDYY [SEQ ID NO: 167]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 168]	ARSQRDGYMDY [SEQ ID NO: 169]
V <sub>L</sub>	ISCTGTSSD [SEQ ID NO: 170]	EDS [SEQ ID NO: 171]	SSNTRSSTLV [SEQ ID NO: 172]
Полная V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEMKKPGASLKLSCASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLESMDGWINPNSSGGTNYAQKFQGRVTMT RDTSSISTAYMELSLRLSDDTAMYCARSQRDGYMDYWGQGLTLTVSS [SEQ ID NO: 53]		
ДНК	Gaa g t c g a c g t g g t g c a g t c t g g g g c t g a g a t g a a g a g c c t g g g g c c t a c t g a a g c t c t c t g c a a g g c t t c t g g a t a c a c c t t c a t c g a c t a c t a t g t a t a c t g g a t c g c a g g c c c c t g g a c a a g g c t t g a g t c c a t g g g a t g a t c a a c c t a a c a g t g g t g g c a c a a a t a t g c a c a a g t t t c a g g c g a g g t t c a c c a t g a c c a g g g a c a c g t c a t c a c a g c c c a t a g g a g c a g c a g c g t g a g a t g a c g a c c c c a t g t a t t a c t g t c g c g c t c c a g c g t g a c g g t t a c a t g g a t t a c t g g g g t c a a g g t a c t c t g t g a c c g t c t c t c a [SEQ ID NO: 55]		
Полная V <sub>L</sub>	QSALTQPASVSASPGQSIASCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQ AEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO: 54]		
ДНК	C a a t c t g c c c t g a c t c a g c c t g c c t c g t g t c t g c g t c t c t g g a c a g t g a t c g c c a t c t c t g c a c t g a a c c a g c a g t g a c g t g g t g g t a t c a a c a g c a c c c a g g c a a g g c c c c a a a c t c a t g a t t a t g a g g a g a g a g c c c t c a g g g t t f t c a t c g t t c t g c c a a g t t g g c a a c a g c c c t c c c t g a c c a t c t g t g g g t c a g g c t g a g g a g c g t g a t t a t t a c t g c a g c t c a a t a c a a g a a g c a g c a c t t t g t g t t c g g c g a g g a c c a a g c t g a c c g t c c t a g g t [SEQ ID NO: 56]		
scFv	QSALTQPASVSASPGQSIASCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQ AEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGRGGGGSGGGGSGGGGSGLEMAEVQLVQSGAEMKKPGASLKLSCASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLESMDGWINPNSSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSSISTAYMELSLRLSDDTAM YYCARSQRDGYMDYWGQGLTLTVSS [SEQ ID NO: 85]		

В конкретных вариантах осуществления антитело или другой антигенсвязывающий белок представляет собой анти-BCMA scFv, или его антигенсвязывающий фрагмент, имеющий антигенсвязывающую область, которая содержит аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 86 и специфически связывается с полипептидом ВСМА (например, полипептидом ВСМА, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 или ее фрагменты), обозначенный ET140-190 (другое название «ET140-40»).

5 В конкретных вариантах осуществления анти-ВСМА scFv антитело содержит  
 10 вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 57, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 58, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между  
 15 вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления анти-ВСМА scFv антитело представляет собой слитый белок scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> или CDR, выбранными из  
 20 таблицы 15. В конкретных вариантах осуществления анти-ВСМА scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 57, смотри таблицу 15. В конкретных вариантах осуществления анти-ВСМА scFv содержит V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 58, смотри таблицу 15. В конкретных вариантах осуществления анти-ВСМА scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 57, и V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 58, смотри таблицу 15. В конкретных вариантах осуществления анти-ВСМА scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную  
 25 в SEQ ID NO: 173, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 174, или ее консервативные модификации, и V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 175, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 15. В конкретных вариантах осуществления анти-ВСМА scFv содержит V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 176, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 177, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную  
 35 последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 178, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 15. В конкретных вариантах осуществления анти-ВСМА scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 173, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 174, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 175, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 176, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 177, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 178, или ее консервативные

модификации, смотри таблицу 15. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит  $V_H$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 173,  $V_H$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 174,  $V_H$  CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 175,  $V_L$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 176,  $V_L$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 177, и  $V_L$  CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 178.

Таблица 15

Антиген	Полипептид BCMA, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
$V_H$	GYTFTDYY [SEQ ID NO: 173]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 174]	ARSPYSGVLDK [SEQ ID NO: 175]
$V_L$	SSNIGAGFD [SEQ ID NO: 176]	GNS [SEQ ID NO: 177]	QSYDSSLGYV [SEQ ID NO: 178]
Полная $V_H$	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQRLIEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDKDWGQGLTVVSS [SEQ ID NO: 57]		
ДНК	Caggtccagctgtacagctctgggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagctctcgaagctcttgatacacctcaccgactactatagcactgggtgcgacagggccctggacaacggccttgagtgatggatgaacccaacagtggtggcacaactatgcacagaagtttcaggacaggatcacctgaccaggggacacctcagcaacacagggctacatggagctgaccagggctgagatctgacgacagggcctgtattactgtgcgcctcctcgtactctggtgtcttgataaatgggtcaagggtactctgggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 59]		
Полная $V_L$	QSVLTQPPSVSGAPGQQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYCYQSYDSSLGYVFGTGTGKTVTLG [SEQ ID NO: 58]		
ДНК	Cagctgtgtgctgacgcgcgcctcagtgctgtggggccaggagagggcaccatctcctcagctgggagcagctccaacatggggcaggttttgatgacactggtaccagcagcttcaggaacagcccccactcctcatctatgtaacagcaatcgccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagctggcacctcagcctcctggccatcactgggctcaggctgaggatgaggctgattactcctcctatgacagcagcctgagtggtatgtcttcggaactgggaccaaggtaccgtcctaggt [SEQ ID NO: 60]		
scFv	QSVLTQPPSVSGAPGQQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYCYQSYDSSLGYVFGTGTGKTVTLGSRGGGSGGGGSGGGGSGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQRLIEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDKDWGQGLTVVSS [SEQ ID NO: 86]		

В конкретных вариантах осуществления антитело или другой антигенсвязывающий белок представляет собой анти-BCMA scFv, или его антигенсвязывающий фрагмент, имеющий антигенсвязывающую область, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87 и специфически связывается с полипептидом BCMA (например, полипептидом BCMA, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 или ее фрагменты), обозначенный ET140-187 (другое название «ET140-37»).

В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 61, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 62, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело представляет собой слитый белок scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями  $V_H$  и  $V_L$  или CDR, выбранными из таблицы 16. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит  $V_H$ , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 61, смотри таблицу 16. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит  $V_L$ , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 62,

смотри таблицу 16. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит  $V_H$ , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 61, и  $V_L$ , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 62, смотри таблицу 16. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv

5 содержит  $V_H$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 179, или ее консервативные модификации,  $V_H$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 180, или ее консервативные модификации, и  $V_H$  CDR3, содержащую аминокислотную

10 последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 181, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 16. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит  $V_L$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 182, или ее консервативные модификации,  $V_L$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 183,

15 или ее консервативные модификации, и  $V_L$  CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 184, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 16. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит  $V_H$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность,

20 приведенную в SEQ ID NO: 179, или ее консервативные модификации,  $V_H$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 180, или ее консервативные модификации,  $V_H$  CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 181, или ее консервативные модификации,  $V_L$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность,

25 приведенную в SEQ ID NO: 182, или ее консервативные модификации,  $V_L$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 183, или ее консервативные модификации, и  $V_L$  CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 184, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 16. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит  $V_H$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 179,  $V_H$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 180,  $V_H$  CDR3,

35 содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 181,  $V_L$  CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 182,  $V_L$  CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 183, и  $V_L$  CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 184.

Таблица 16

Антиген	Полипептид BCMA, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
$V_H$	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 179]	IIPILGTA [SEQ ID NO: 180]	ARSGYGSYRWEDS [SEQ ID NO: 181]
$V_L$	SSNIGSNY [SEQ ID NO: 182]	SNN [SEQ ID NO: 183]	AAWDDSLASAYV [SEQ ID NO: 184]
Полная $V_H$	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSЭДТАVYYCARSGYGSYRWEDSWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 61]		
ДНК	Caggtgcagctggtgcagctctgggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctctgcaaggcttctggaggcaccctcagcagctatgcagctggtgctgacagccctggacaaggcttgagtgatgggaagatccctatccttggtacagcaactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgcgctctggttacggttcttaccgttgggaagattctggggtaaggtta		

	ctctggtagcgtctctca [SEQ ID NO: 63]
Полная V <sub>L</sub>	QAVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIS GLRSEDEADYYCAAWDDSLASVYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO: 62]
ДНК	Caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggaccccccgggagagggtaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaagtaattacgtattctgtaccag cagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataacacggccctcaggggtccctgaccgattctctggtcccaagtggtgacacccagcctcctggccatca gtgggctccggtccgaggtgaggtgattattactgtgcagcatggatgacagcctgagtcctcttatgttttcggaactgggaccagggtcaccgctcctaggt [SEQ ID NO: 64]
scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIS GLRSEDEADYYCAAWDDSLASVYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSЭД TAVYYCARSGYGSYRWEDSWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 87]

В конкретных вариантах осуществления антитело или другой антигенсвязывающий белок представляет собой анти-BCMA scFv, или его антигенсвязывающий фрагмент, имеющий антигенсвязывающую область, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88 и специфически связывается с полипептидом BCMA (например, полипептидом BCMA, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 или ее фрагменты), обозначенный ET140-174 (другое название «ET140-24»).

В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 65, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 66, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv антитело представляет собой слитый белок scFv-Fc или полноразмерный IgG человека с областями V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> или CDR, выбранными из таблицы 17. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 65, смотри таблицу 17. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 66, смотри таблицу 17. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 65, и V<sub>L</sub>, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 66, смотри таблицу 17. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 185, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 186, или ее консервативные модификации, и V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 187, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 17. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 188, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 189, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 190, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 17. В конкретных вариантах осуществления анти-BCMA scFv содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность,

приведенную в SEQ ID NO: 185, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 186, или ее консервативные модификации, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 187, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 188, или ее консервативные модификации, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 189, или ее консервативные модификации, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 190, или ее консервативные модификации, смотри таблицу 17. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный антигенсвязывающий домен содержит V<sub>H</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 185, V<sub>H</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 186, V<sub>H</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 187, V<sub>L</sub> CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 188, V<sub>L</sub> CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 189, и V<sub>L</sub> CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 190.

### Таблица 17

Антиген	Полипептид ВСМА, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	GYSFTSYW [SEQ ID NO: 185]	IYPGSDST [SEQ ID NO: 186]	ARYSGSFDN [SEQ ID NO: 187]
V <sub>L</sub>	SSNIGSHS [SEQ ID NO: 188]	TNN [SEQ ID NO: 189]	AAWDGSLNGLV [SEQ ID NO: 190]
Полная V <sub>H</sub>	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYFTSYWIGWVRQMPGKGLEWGMIIYPGDSIDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 65]		
ДНК	Gaggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaaaagccggggaggtctctgaagatctctgtaagggtctggatacagctttaccagctactggatcgctgggtgcgagatgccccggaaagcctggagtggaatggggatcatctatctctggtagctctgatacagatacagccgctctccaagccacgtcaccatctcagctgacaagtcacagcactgctcactcagctggagcagcctgaaggcctcggacaccgcatctattactgtgcgcgctactctggttctttcgataactggggtcaaggctactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO: 67]		
Полная V <sub>L</sub>	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIISGLQSEDEADY YCAAWDGLNGLVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO: 66]		
ДНК	Tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccggggcagagggtccacatgtcttctgttcggaacagctccaacatcggagtcactctgtaaactggtaccagcagctcccaggaaacggccccaaactcctcatctataataatcagcgccctcaggggtccctgaccgattctctggtctccaagtctggcacctcagcctcctcggccacagtggcctccagctcaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggagtgccagctgaaggctggtattcggcggaggggacaacgtgaccgtcctaggt [SEQ ID NO: 68]		
scFv	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIISGLQSEDEADY YCAAWDGLNGLVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSGLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYFTSYWIGWVRQMPGKGLEWGMIIYPGDSIDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 88]		

Настоящее изобретение также относится к анти-BCMA scFv антителам, содержащим переменную область тяжелой цепи, переменную область легкой цепи, пептидный линкер между переменной областью тяжелой цепи и переменной областью легкой цепи, а также His-метку и HA-метку. В конкретных вариантах осуществления аминокислотная последовательность His-метки и HA-метки содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 246, которая представлена ниже:

TSGOAGOHHHHHHGAYPYDVPDYAS [SEO ID NO: 246]

Нуклеотидная последовательность, кодирующая SEQ ID NO: 246, соответствует SEQ ID NO: 247, которая представлена ниже:

ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTAC  
GACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 247]



## 2. *Моноклональные антитела*

Настоящее изобретение относится к человеческим антителам (например, человеческим моноклональным антителам), которые специфически связываются с ВСМА (например, ВСМА человека) и которые выделены и структурно охарактеризованы, как описано в примере 2. Аминокислотные последовательности  $V_H$  человеческих анти-ВСМА антител ET140-192 (другое название «ET140-42»), ET140-197 (другое название «ET140-47»), ET140-180 (другое название «ET140-30»), ET140-172 (другое название «ET140-22»), ET140-157 (другое название «ET140-7»), ET140-153 (другое название «ET140-3»), ET140-201 (другое название «ET140-51»), ET140-167 (другое название «ET140-17»), ET140-163 (другое название «ET140-13»), ET140-207 (другое название «ET140-57»), ET140-165 (другое название «ET140-15»), ET140-188 (другое название «ET140-38»), ET140-196 (другое название «ET140-46»), ET140-204 (другое название «ET140-54»), ET140-190 (другое название «ET140-40»), ET140-187 (другое название «ET140-37») и ET140-174 (другое название «ET140-24») приведены в SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 и 65, соответственно. Аминокислотные последовательности  $V_L$  из ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187, и ET140-174 приведены в SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 и 66, соответственно.

Учитывая, что каждое из антител ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 и ET140-174 может связываться с ВСМА, последовательности  $V_H$  и  $V_L$  можно «комбинировать» для создания других анти-ВСМА связывающих молекул. Связывание ВСМА с такими «комбинированными» антителами можно тестировать в анализах связывания, известных в данной области, включая, например, анализы ELISA, вестерн-блоттинг, RIA, Biacore. Предпочтительно, когда цепи  $V_H$  и  $V_L$  комбинируют, то последовательность  $V_H$  из конкретной пары  $V_H/V_L$  заменяют структурно сходной последовательностью  $V_H$ . Аналогично, последовательность  $V_L$  из конкретной пары  $V_H/V_L$  заменяют структурно сходной последовательностью  $V_L$ .

В конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащему: (а) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 и 65; и (b) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 и 66; при этом антитело специфически связывает ВСМА, например, ВСМА человека.

Предпочтительные комбинации тяжелой и легкой цепей включают:

(а) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2; или

(b) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6;



(о) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 57, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 58;

5 (р) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 61, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 62; или

(q) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную  
10 последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 65, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 66.

В конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к антителам, которые содержат CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и легкой цепи из  
15 антител ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 и ET140-174. Аминокислотные последовательности V<sub>H</sub> CDR1 из ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 и ET140-174 приведены в SEQ ID NOs: 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143,  
20 149, 155, 161, 167, 173, 179 и 185, соответственно. Аминокислотные последовательности V<sub>H</sub> CDR2 из антител ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 и ET140-174 приведены в SEQ ID NOs: 90, 96, 102, 108,  
25 114, 120, 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180 и 186, соответственно. Аминокислотные последовательности V<sub>H</sub> CDR3 из ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 и ET140-174 приведены в  
30 SEQ ID NOs: 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181 и 187, соответственно.

Аминокислотные последовательности V<sub>L</sub> CDR1 из ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 и ET140-174 приведены в  
35 SEQ ID NOs: 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182 и 188, соответственно. Аминокислотные последовательности V<sub>L</sub> CDR2 из ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 и ET140-174 приведены в SEQ ID NOs: 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165,  
40 171, 177, 183 и 189, соответственно. Аминокислотные последовательности V<sub>L</sub> CDR3 из ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 и ET140-174 приведены в SEQ ID NOs: 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184 и 190, соответственно. Границы областей CDR определены  
45 с использованием системы Kabat (Kabat, E. A., *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, пятое издание, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242).

Учитывая, что каждое из этих антител может связываться с ВСМА, и что

специфичность связывания антигена обеспечивается, главным образом, областями CDR1, CDR2 и CDR3, последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из  $V_H$  и

последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из  $V_L$  можно «комбинировать» (то есть, CDR

из разных антител можно комбинировать, хотя каждое антитело должно содержать CDR1, CDR2, и CDR3 в  $V_H$  и CDR1, CDR2, и CDR3 в  $V_L$ ) для создания других анти-BCMA

связывающих молекул. Связывание с BCMA таких «комбинированных» антител можно тестировать в анализах связывания, описанных выше. Когда последовательности  $V_H$

CDR комбинируют, то последовательности CDR1, CDR2 и/или CDR3 из конкретной последовательности  $V_H$  заменяют структурно сходными последовательностями CDR.

Аналогично, когда последовательности  $V_L$  CDR комбинируют, то последовательности CDR1, CDR2 и/или CDR3 из конкретной последовательности  $V_L$ , предпочтительно,

заменяют структурно сходными последовательностями CDR. Для специалиста в данной области будет очевидно, что можно создавать новые последовательности  $V_H$  и  $V_L$

путем замены последовательностей одной или более областей CDR из  $V_H$  и/или  $V_L$  структурно сходными последовательностями из последовательностей CDR раскрытых

в настоящем документе антител ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188,

ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 и ET140-174.

В конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащему:

(a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179 и 185;

(b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 90, 96, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180 и 186;

(c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181 и 187;

(d) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182 и 188;

(e) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183 и 189; и

(f) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184 и 190;

при этом антитело специфически связывает BCMA, например, BCMA человека.

В конкретных вариантах осуществления антитело содержит:

(a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 89;

(b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 90;

(c) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 91;











последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 180;

(с) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 181;

(d) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 182;

(е) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 183; и

(f) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 184.

В конкретных вариантах осуществления антитело содержит:

(a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 185;

(b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 186;

(с) CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 187;

(d) CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 188;

(е) CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 189; и

(f) CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 190.

Константная область/каркасная область анти-BCMA антител, раскрытых в настоящем документе, может быть изменена, например, за счет аминокислотной замены, с целью изменения свойств антитела (например, для увеличения, либо уменьшения одного или более из: аффинности связывания антигена, связывания Fc-рецептора, углевода антитела, например, за счет гликозилирования, фукозилирования и так далее, числа остатков цистеина, эффекторной клеточной функции, функции комплемента или для введения сайта конъюгации).

В конкретных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе анти-BCMA антитело представляет собой полностью человеческое антитело, например, любое из ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 и ET140-174. Полностью человеческие мАт являются

предпочтительными для терапевтического использования применительно к людям, поскольку мышинные антитела при введении людям вызывают иммунную реакцию, известную как НАМА-ответ (антитела человека против антител мыши) (Azinovic I., *et al.* Survival benefit associated with human anti-mouse antibody (НАМА) in patients with B-cell malignancies. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55(12): 1451-8; Tjandra J.J., *et al.* Development of human anti-murine antibody (НАМА) response in patients. *Immunol Cell Biol* 1990; 68(6): 367-76), приводя к серьезным побочным эффектам, включая анафилаксию и реакции гиперчувствительности. Эта иммунная реакция запускается иммунной системой человека, воспринимающей мышинные антитела как чужеродные из-за небольших отличий аминокислотных последовательностей от последовательностей природных человеческих антител. Можно использовать методы гуманизации, известные в данной области (Riechmann L, *et al.* Reshaping human antibodies for therapy. *Nature* 1988; 332 (6162): 332:323; Queen C, *et al.* A humanized antibody that binds to the interleukin 2 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86 (24): 10029-33), для уменьшения иммуногенности мышинных антител (Gerd

R., *et al.* Serological Analysis of Human Anti-Human Antibody Responses in Colon Cancer Patients Treated with Repeated Doses of Humanized Monoclonal Antibody A33. *Cancer Res* 2001; 61, 6851-6859).

Использование библиотек фагового дисплея сделало возможным отбор в большом количестве репертуаров Ат на уникальные и редкие Ат против конкретных эпитопов (для более подробной информации о фаговом дисплее смотри McCafferty *et al.*, Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. *Nature*, 348: 552-554). Вследствие этого, стала возможной быстрая идентификация человеческих Fab или одноцепочечных Fv (ScFv) фрагментов, высокоспецифичных для молекул комплексов пептид опухолевого антигена-МНС (19-22). Недавно было показано, что иммунотоксины, полученные путем слияния TCR-подобного Fab, специфичного для Ат меланомы MART-1 26-35/A2 или gp100 280-288/A2, с укороченной формой эндотоксина *Pseudomonas*, ингибируют рост меланомы человека как *in vitro*, так и *in vivo* (Klechevsky E., *et al.* Antitumor activity of immunotoxins with T-cell receptor-like specificity against human melanoma xenografts. *Cancer Res* 2008; 68 (15): 6360-6367). Кроме того, за счет конструирования полноразмерного мАт с использованием Fab-фрагментов можно напрямую создавать терапевтические человеческие мАт, не тратя месяцы трудоемкой работы, обычно необходимой для разработки терапевтических мАт. Настоящее изобретение включает разработку полностью человеческого мАт, которое узнает, например, полипептид ВСМА человека (например, полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 71), для терапии рака.

### 3. Гомологичные антитела

В конкретных вариантах осуществления антитело по настоящему изобретению содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепей, содержащие аминокислотные последовательности, которые гомологичны аминокислотным последовательностям антител, описанных в настоящем документе (например, антител ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 и ET140-174), и при этом антитела сохраняют желательные функциональные свойства анти-ВМСА антител по настоящему изобретению.

Например, настоящее изобретение относится к выделенному антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащему вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом:

(а) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 80%, примерно 81%, примерно 82%, примерно 83%, примерно 84%, примерно 85%, примерно 86%, примерно 87%, примерно 88%, примерно 89%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99% гомологична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 и 65;

(b) вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на примерно 80%, примерно 81%, примерно 82%, примерно 83%, примерно 84%, примерно 85%, примерно 86%, примерно 87%, примерно 88%, примерно 89%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99% гомологична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей

из SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 и 66; и

при этом антитело связывается с ВСМА человека с  $K_d$ , составляющей  $1 \times 10^{-7}$  М или менее.

В конкретных вариантах осуществления аминокислотные последовательности  $V_H$  и/или  $V_L$  могут быть по меньшей мере на примерно 80%, примерно 81%, примерно 82%, примерно 83%, примерно 84%, примерно 85%, примерно 86%, примерно 87%, примерно 88%, примерно 89%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99% гомологичны последовательностям, приведенным выше. Антитело, содержащее области  $V_H$  и  $V_L$ , имеющие высокую степень (то есть, 80% или более) гомологии с областями  $V_H$  и  $V_L$ , имеющими последовательности, приведенные выше, можно получать путем мутагенеза (например, сайт-направленного или ПЦР-опосредованного мутагенеза), с последующим тестированием закодированного измененного антитела на сохранение функции (то есть, аффинности связывания) с использованием анализов связывания, описанных в настоящем документе.

При использовании в настоящем документе, процент гомологии между двумя аминокислотными последовательностями эквивалентен проценту идентичности между двумя последовательностями. Процент идентичности между двумя последовательностями зависит от числа идентичных положений в этих последовательностях (то есть, % гомологии = число идентичных положений / общее число положений  $\times 100$ ), с учетом числа разрывов и длины каждого разрыва, который должен быть внесен для оптимального выравнивания двух последовательностей. Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями можно выполнять с использованием математического алгоритма, как описано в неограничивающих примерах, приведенных ниже.

Процент гомологии между двумя аминокислотными последовательностями можно определять с использованием алгоритма E. Meyers и W. Miller (Comput. Appl. Biosci., 4: 11-17 (1988)), который включен в программу ALIGN (версия 2.0), с использованием таблицы «веса замен остатков» PAM120, штрафа за удлинение разрыва 12 и штрафа за внесение разрыва 4. Кроме того, процент гомологии между двумя аминокислотными последовательностями можно определять с помощью алгоритма Needleman и Wunsch (J. Mol. Biol. 48: 444-453 (1970)), который включен в программу GAP пакета программ GCG (доступна на сайте [www.gcg.com](http://www.gcg.com)), с использованием либо матрицы Blossum 62, либо матрицы PAM250, штрафа за внесение разрыва 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4 и штрафа за удлинение разрыва 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Дополнительно или альтернативно, белковые последовательности по настоящему изобретению также можно использовать в качестве «искомой последовательности» для проведения поиска в общедоступных базах данных с целью, например, выявления родственных последовательностей. Такой поиск можно выполнять с использованием программы XBLAST (версия 2.0), основанной на принципах, описанных в Altschul, *et al.* (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-10. Можно выполнять BLAST-поиск белков с помощью программы XBLAST, оценка=50, длина слова=3, для получения аминокислотных последовательностей, гомологичных молекулам антител по изобретению. Для получения выравниваний с внесенными разрывами в целях сравнения можно использовать программу Gapped BLAST, как описано в Altschul *et al.*, (1997) Nucleic Acids Res. 25(17): 3389-3402. При использовании программ BLAST и Gapped BLAST можно использовать параметры по умолчанию соответствующих программ (например, XBLAST и NBLAST).

(Смотри [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)).

#### 4. *Антитела с консервативными модификациями*

В конкретных вариантах осуществления антитело по настоящему изобретению содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, при этом одна или более из этих последовательностей CDR содержат конкретные аминокислотные последовательности предпочтительных антител, описанных в настоящем документе (например, антител ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 и ET140-174), или их консервативные модификации, и при этом антитела сохраняют желательные функциональные свойства анти-BCMA антител по настоящему изобретению. Настоящее изобретение относится к выделенному антителу, или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащему вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2, и CDR3, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2, и CDR3, при этом:

(а) последовательность CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей SEQ ID NOs: 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181 и 187, а также их консервативных модификаций;

(б) последовательность CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей SEQ ID NOs: 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184 и 190, а также их консервативных модификаций; и антитело связывается с BCMA человека с  $K_d$ , составляющей  $1 \times 10^{-7}$  М или менее.

В конкретных вариантах осуществления последовательность CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей SEQ ID NOs: 90, 96, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180 и 186, а также их консервативных модификаций; и последовательность CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей SEQ ID NOs: 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183 и 189, а также их консервативных модификаций.

В конкретных вариантах осуществления последовательность CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей SEQ ID NOs: 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179 и 185, а также их консервативных модификаций; и последовательность CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей SEQ ID NOs: 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182 и 188, а также их консервативных модификаций.

Используемый в настоящем документе термин «консервативные модификации последовательности» означает аминокислотные модификации, которые существенно не затрагивают или не изменяют характеристики связывания антитела, содержащего аминокислотную последовательность. Такие консервативные модификации включают аминокислотные замены, добавления и делеции. Модификации могут быть внесены в

антитело по изобретению стандартными методами, известными в данной области, такими как сайт-направленный мутагенез и ПЦР-опосредованный мутагенез.

Консервативные аминокислотные замены являются такими заменами, при которых аминокислотный остаток заменен аминокислотным остатком, имеющим аналогичную боковую цепь. Семейства аминокислотных остатков, имеющих аналогичные боковые цепи, известны в данной области. Иллюстративные консервативные аминокислотные замены приведены в таблице 18. Аминокислотные замены можно вносить в интересующее антитело и проводить скрининг полученных продуктов на наличие желательной активности, например, сохраненного/улучшенного связывания антигена, сниженной иммуногенности, либо улучшенной ADCC или CDC. В конкретных вариантах осуществления последовательность, раскрытая в настоящем документе, например, последовательность CDR, последовательность V<sub>H</sub> или последовательность V<sub>L</sub>, может иметь до примерно одного, до примерно двух, до примерно трех, до примерно четырех, до примерно пяти, до примерно шести, до примерно семи, до примерно восьми, до примерно девяти или до примерно десяти аминокислотных остатков, которые модифицированы и/или заменены.

**Таблица 18**

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

Аминокислоты могут быть сгруппированы на основании общих свойств боковой цепи:

- гидрофобные: норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- нейтральные гидрофильные: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- кислые: Asp, Glu;
- основные: His, Lys, Arg;
- остатки, которые влияют на ориентацию цепи: Gly, Pro;
- ароматические: Trp, Tyr, Phe.

Не консервативные замены являются заменой представителя одного класса на представителя другого класса.

**5. Анти-BCMA антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание с BCMA с анти-BCMA антителами по изобретению**

Настоящее изобретение относится к антителам, которые перекрестно конкурируют с любым из раскрытых анти-BCMA антител за связывание с BCMA (например, BCMA человека). Например, и без ограничения, перекрестно конкурирующие антитела могут связываться с той же областью эпитопа, например, тем же эпитопом, соседним эпитопом или перекрывающимся эпитопом, что и любое из анти-BCMA антител по настоящему изобретению. В конкретных вариантах осуществления эталонное антитело для исследований перекрестного конкурирования может быть любым из анти-BCMA антител, раскрытых в настоящем документе, например, антител ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 и ET140-174.

В конкретных вариантах осуществления перекрестно конкурирующее антитело связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71. В конкретных вариантах осуществления перекрестно конкурирующее антитело связывается с одной, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью или семью областями эпитопа, выбранными из группы, состоящей из аминокислот 8-22, 9-23, 10-24, 11-25, 12-26, 13-27, 14-28 и 8-28 из SEQ ID NO: 71.

Такие перекрестно конкурирующие антитела можно идентифицировать на основании их способности перекрестно конкурировать с любым из раскрытых в настоящем документе анти-BCMA антител в стандартных анализах связывания BCMA. Например, можно использовать анализ Вiasore, анализы ELISA или метод проточной цитометрии для демонстрации перекрестной конкуренции с антителами по настоящему изобретению. Способность тестируемого антитела ингибировать связывание, например, любого из раскрытых в настоящем документе антител к BCMA (например, антител ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 и ET140-174) с BCMA человека показывает, что тестируемое антитело может конкурировать с любым из раскрытых в настоящем документе анти-BCMA антител за связывание с BCMA человека и, таким образом, связывается с той же областью эпитопа на BCMA человека, что и любое из раскрытых в настоящем документе анти-BCMA антител. В конкретных вариантах осуществления перекрестно конкурирующее антитело связывается с тем же эпитопом на BCMA человека, что и любое из раскрытых в настоящем документе анти-BCMA антител.

#### 6. Характеризация связывания антитела с антигеном

Антитела по настоящему изобретению можно тестировать на связывание с BCMA, например, стандартным методом ELISA. Для определения того, связываются ли выбранные анти-BCMA антитела с уникальными эпитопами, каждое антитело можно биотинилировать с использованием коммерчески доступных реагентов (Pierce, Rockford, IL). Исследования конкурентного связывания с использованием немеченых моноклональных антител и биотинилированных моноклональных антител можно выполнять, используя покрытые BCMA планшеты для ELISA, как описано выше. Связывание биотинилированного мАт можно обнаруживать с помощью зонда стрептавидин-щелочная фосфатаза.

Для определения изотипа очищенных антител можно проводить изотипирование методом ELISA с использованием реагентов, специфичных для антител конкретного изотипа. Затем анти-BCMA человеческие IgG можно тестировать методом вестерн-блоттинга на способность реагировать с антигеном BCMA.

В конкретных вариантах осуществления  $K_d$  измеряют в анализе связывания радиоактивно меченого антигена (RIA). В конкретных вариантах осуществления RIA

выполняют, используя Fab-вариант интересующего антитела и его антиген. Например, аффинность связывания Fab с антигеном в растворе измеряют путем уравнивания Fab с минимальной концентрацией ( $^{125}\text{I}$ )-меченого антигена в присутствии серийно титрованного немеченого антигена, с последующим удержанием связанного антигена на покрытом анти-Fab антителом планшете (смотри, например, Chen *et al.*, J. Mol. Biol. 293: 865-881(1999)).

В конкретных вариантах осуществления  $K_d$  измеряют методом поверхностного плазмонного резонанса с использованием системы BIACORE<sup>®</sup>. Например, в анализе с использованием BIACORE<sup>®</sup>-2000 или BIACORE<sup>®</sup>-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ).

#### Картирование эпитопов

В конкретных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе анти-BCMA антитело связывается с полипептидом BCMA человека, содержащим аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 71. В конкретных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе анти-BCMA антитело связывается с одним или более фрагментами аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 71. В конкретных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе анти-BCMA антитело связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71. В конкретных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе анти-BCMA антитело связывается с одной, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью или семью областями эпитопа, выбранными из группы, состоящей из аминокислот 8-22, 9-23, 10-24, 11-25, 12-26, 13-27, 14-28 и 8-28 из SEQ ID NO: 71. В конкретных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе анти-BCMA антитело, которое связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71, содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 9, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, необязательно, с (iii) последовательностью линкера, например, пептидного линкера, между вариабельной областью тяжелой цепи и вариабельной областью легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 69. В конкретных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе анти-BCMA антитело, которое связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71, содержит  $V_H$ , содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21. В конкретных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе анти-BCMA антитело, которое связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71, содержит  $V_H$ , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 21. В конкретных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе анти-BCMA антитело, которое связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71, содержит  $V_L$ , содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22. В конкретных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе анти-BCMA антитело,

[illegible]



документе анти-ВСМА антитело представляет собой ET140-3 (или «ET140-153»).

### 7. Иммуноконъюгаты

Настоящее изобретение относится к анти-ВСМА антителу, или его фрагменту, конъюгированному с терапевтическим фрагментом, таким как цитотоксин, лекарственное средство (например, иммунодепрессант) или радиотоксин. Такие конъюгаты в настоящем документе называют «иммуноконъюгатами».

Иммуноконъюгаты, которые содержат один или более цитотоксинов, называют «иммунотоксинами». Цитотоксин или цитотоксическое средство включает любое средство, которое наносит вред (например, уничтожает) клеткам. Примеры включают таксол (например, ризин, дифтерийный токсин, гелонин), цитохалазин В, грамицидин D, бромид этидия, эметин, митомицин, этопозид, тенопозид, винкристин, винбластин, колхицин, доксорубицин, даунорубицин, дигидроксиантрацин дион, митоксантрон, митрамицин, актиномицин D, 1-дегидротестостерон, глюкокортикоиды, прокаин, тетракаин, лидокаин, пропранолол и пуромицин, а также их аналоги или гомологи.

Терапевтические средства также включают, например, калехеамицин, уреастатин, антиметаболиты (например, метотрексат, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, цитарабин, 5-фторурацил декарбазин), алкилирующие средства (например, мехлорэтамин, тиотепа, хлорамбуцил, мелфалан, кармустин (BSNU) и ломустин (CCNU), циклофосфамид, бусульфан, дибромманнит, стрептозотоцин, митомицин C и цис-дихлордиамин платину (II) (DDP) цисплатин), антрациклины (например, даунорубицин (бывший дауномицин) и доксорубицин), антибиотики (например, дактиномицин (бывший актиномицин), блеомицин, митрамицин и антрамицин (AMC)), а также антимитотические средства (например, винкристин и винбластин).

Другие примеры терапевтических цитотоксинов, которые можно конъюгировать с анти-ВСМА антителом, раскрытым в настоящем документе, включают дуокармицины, калихеамицины, майтанзины и ауристатины, а также их производные. Примером конъюгата калихеамицина с антителом является коммерчески доступный милотарг™ (Wyeth-Ayerst).

Цитотоксины можно конъюгировать с анти-ВСМА антителом, раскрытым в настоящем документе, с использованием технологии линкеров, известной в данной области. Примеры типов линкеров, которые были использованы для конъюгации цитотоксина с антителом, включают, но не ограничиваются ими, гидразоновые, тиоэфирные, сложноэфирные, дисульфидные и пептид-содержащие линкеры. Можно выбирать линкер, который, например, подвержен расщеплению при низком значении pH в лизосомальном компартменте или подвержен расщеплению протеазами, такими как протеазы, предпочтительно экспрессируемые в опухолевой ткани, например, катепсины (например, катепсины B, C, D). Для дополнительной информации о типах цитотоксинов, линкерах и способах конъюгации терапевтических средств с антителами, смотри также Saito, G. *et al.* (2003) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 55: 199-215; Trail, P.A. *et al.* (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52: 328-337; Payne, G. (2003) *Cancer Cell* 3: 207-212; Allen, T.M. (2002) *Nat. Rev. Cancer* 2: 750-763; Pastan, I. and Kreitman, R.J. (2002) *Curr. Opin. Investig. Drugs* 3: 1089-1091; Senter, P.D. and Springer, C.J. (2001) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 53: 247-264.

Анти-ВСМА антитела по настоящему изобретению также можно конъюгировать с радиоактивным изотопом для создания цитотоксических радиофармацевтических средств, иначе называемых радиоиммуноконъюгатами. Примеры радиоактивных изотопов, которые можно конъюгировать с антителами для диагностического или терапевтического применения, включают, но не ограничиваются ими,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{223}\text{Ra}$  и  $^{227}\text{Th}$ . Методы получения радиоиммуноконъюгатов известны в данной

области. Иллюстративные радиоиммуноконъюгаты коммерчески доступны, в том числе зевалин™ (IDEC Pharmaceuticals) и бексар™ (Corixa Pharmaceuticals), и аналогичные методы можно использовать для получения радиоиммуноконъюгатов с антителами по изобретению.

5 Конъюгаты с антителами по настоящему изобретению можно использовать для изменения конкретного биологического ответа, и фрагмент лекарственного средства не следует воспринимать, как ограниченный классическими химическими терапевтическими средствами. Например, фрагмент лекарственного средства может представлять собой белок или полипептид, обладающий желаемой биологической  
10 активностью. Такие белки могут включать, например, ферментативно активный токсин, или его активный фрагмент, например, абрин, рицин А, экзотоксин *Pseudomonas* или дифтерийный токсин; такой белок, как фактор некроза опухоли (TNF) или интерферон-γ; или модификаторы биологического ответа, такие как, например, лимфокины, интерлейкин-1 («IL-1»), интерлейкин-2 («IL-2»), интерлейкин-6 («IL-6»), гранулоцитарно-  
15 макрофагальный колониестимулирующий фактор («GM-CSF»), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор («G-CSF») или другие факторы роста.

Методы конъюгации такого терапевтического фрагмента с антителами хорошо известны, смотри, например, Arnon *et al.*, «Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy», в: Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld *et al.* (eds.),  
20 pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom *et al.*, «Antibodies For Drug Delivery», в: Controlled Drug Delivery (2-е издание), Robinson *et al.* (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, «Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review», в: Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera *et al.* (eds.), pp. 475-506 (1985); «Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled  
25 Antibody In Cancer Therapy», в: Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin *et al.* (eds.), pp. 303-16 (Academic Press 1985), и Thorpe *et al.*, «The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates», Immunol. Rev., 62: 119-58 (1982).

#### 8. Биспецифичные молекулы

Настоящее изобретение относится к биспецифичным молекулам, содержащим  
30 раскрытое в настоящем документе анти-ВСМА антитело, или его фрагмент. Антитело по настоящему изобретению, или его антигенсвязывающие фрагменты, можно дериватизировать или связывать с другой функциональной молекулой, например, другим пептидом или белком (например, другим антителом или лигандом для рецептора), для создания биспецифичной молекулы, которая связывается с по меньшей мере двумя  
35 разными сайтами связывания или целевыми молекулами. Антитело по настоящему изобретению, фактически, можно дериватизировать или связывать с более, чем одной другой функциональной молекулой, для создания мультиспецифичных молекул, которые связываются с более, чем двумя разными сайтами связывания или целевыми молекулами; такие мультиспецифичные молекулы также должны быть охвачены используемым в  
40 настоящем документе термином «биспецифичная молекула». Для создания биспецифичной молекулы раскрытое в настоящем документе анти-ВСМА антитело может быть функционально связано (например, путем химического связывания, генетического слияния, не ковалентной ассоциации или иным образом) с одной или более другими связывающими молекулами, такими как другое антитело, фрагмент  
45 антитела, пептид или связывающий миметик, в результате чего образуется биспецифичная молекула.

Настоящее изобретение относится к биспецифичным молекулам, имеющим по меньшей мере первую специфичность связывания для ВСМА и вторую специфичность

связывания для второго целевого эпитопа. Вторым целевым эпитопом может представлять собой эпитоп ВСМА или эпитоп не ВСМА, например, другого антигена. В конкретных вариантах осуществления биспецифичная молекула является мультиспецифичной, молекула может дополнительно иметь третью специфичность связывания. Если первая часть биспецифичного антитела связывается с антигеном на клетке опухоли, например, и вторая часть биспецифичного антитела узнает антиген на поверхности иммунной эффекторной клетки человека, то антитело способно к рекрутингу активности этой эффекторной клетки за счет специфического связывания с эффекторным антигеном на иммунной эффекторной клетке человека. Вследствие этого, в конкретных вариантах осуществления биспецифичные антитела способны создавать связь между эффекторными клетками, например, Т-клетками, и клетками опухолей, тем самым вызывая усиление эффекторной функции. В конкретных вариантах осуществления биспецифичное антитело по настоящему изобретению содержит по меньшей мере первый сайт связывания с ВСМА и по меньшей мере второй сайт связывания с иммунной клеткой. Например, и без ограничения, биспецифичное антитело по настоящему изобретению содержит по меньшей мере первый сайт связывания с ВСМА и по меньшей мере второй сайт связывания с рецептором, находящемся на поверхности иммунной клетки, например, CD3.

Биспецифичные молекулы по настоящему изобретению можно получать путем конъюгации обладающих специфичностью связывания фрагментов с использованием методов, известных в данной области. Например, каждый обладающий специфичностью связывания фрагмент биспецифичной молекулы можно создавать отдельно, а затем конъюгировать их друг с другом. Если обладающие специфичностью связывания фрагменты представляют собой белки или пептиды, для ковалентной конъюгации можно использовать различные связывающие или сшивающие реагенты. Примеры сшивающих реагентов включают белок А, карбодиимид, N-сукцинимидил-S-ацетилтиоацетат (SATA), 5,5'-дитиобис-(2-нитробензойную кислоту) (DTNB), о-фенилендималеимид (oPDM), N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитио)пропионат (SPDP) и сульфосукцинимидил-4-(N-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилат (сульфо-SMCC) (смотри, например, Karpovsky *et al.* (1984) *J. Exp. Med.* 160: 1686; Liu, M.A. *et al.* (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82: 8648). Другие методы включают те, которые описаны в Paulus (1985) *Behring Ins. Mitt.* No. 78, 118-132; Brennan *et al.* (1985) *Science* 229: 81-83) и Glennie *et al.* (1987) *J. Immunol.* 139: 2367-2375). Предпочтительными конъюгирующими реагентами являются SATA и сульфо-SMCC, оба реагента производит компания Pierce Chemical Co. (Rockford, IL).

Если обладающие специфичностью связывания фрагменты представляют собой антитела, то их можно конъюгировать путем связывания сульфгидрильных групп С-концевых шарнирных областей двух тяжелых цепей. В конкретных вариантах осуществления шарнирная область модифицирована для содержания нечетного числа сульфгидрильных остатков, предпочтительно одного, до конъюгации.

Альтернативно, оба обладающих специфичностью связывания фрагмента могут быть закодированы в одном и том же векторе, с последующей экспрессией и сборкой в одной и той же клетке-хозяине. Такой способ является особенно полезным, если биспецифичная молекула представляет собой слитый белок mAb x mAb, mAb x Fab, Fab x F(ab')<sub>2</sub> или лиганд x Fab.

Связывание биспецифичных молекул с их специфическими мишенями можно подтверждать, например, твердофазным иммуноферментным анализом (ELISA), радиоиммунным анализом (RIA), FACS-анализом, биоанализом (например,

ингибированием роста) или вестерн-блоттингом. Каждый из этих анализов, как правило, позволяет обнаруживать наличие конкретных интересующих комплексов белок-антитело за счет использования меченого реагента (например, антитела), специфичного для интересующего комплекса. Альтернативно, комплексы можно обнаруживать с помощью различных других иммуноанализов. Например, антитело можно метить радиоактивным изотопом и использовать в радиоиммунном анализе (RIA) (смотри, например, публикацию Weintraub, B., Principles of Radioimmunoassays, Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques, The Endocrine Society, March, 1986, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки). Радиоактивный изотоп можно обнаруживать, например, с помощью  $\gamma$ -счетчика или сцинтилляционного счетчика, или авторадиографии.

#### ***9. Выбор ScFv с высокой аффинностью в отношении полипептида ВСМА***

Следующим этапом является отбор фага, который связывается с целевым интересующим антигеном с высокой аффинностью, из фагов библиотеки фагового дисплея человеческих белков, которые либо не связываются, либо связываются с низкой аффинностью. Это осуществляют путем итерационного связывания фага с антигеном, который связан с твердой подложкой, например, гранулами или клетками млекопитающих, с последующим удалением не связавшегося фага и элюированием специфически связавшегося фага. В конкретных вариантах осуществления антигены сначала биотинилируют для иммобилизации, например, на Dynabeads M-280 с конъюгированным стрептавидином. Библиотеку фагов инкубируют с клетками, гранулами или другой твердой подложкой, и не связавшийся фаг удаляют промыванием. Связавшиеся клоны отбирают и тестируют.

После отбора положительные клоны scFv тестируют на их связывание с ВСМА (ВСМА человека) на поверхности живых клетках 3Т3 методом проточной цитометрии. Вкратце, фаговые клоны инкубируют с клетками 3Т3, избыточно экспрессирующими ВСМА. Клетки промывают, а затем добавляют мышинное мАт против белка оболочки М13. Клетки вновь промывают и метят с помощью конъюгата с FITC антител козы против Ig мыши перед проведением проточной цитометрии.

В других вариантах осуществления анти-ВСМА антитела могут иметь одну или более аминокислотных замен в каркасной области, внесенных для повышения стабильности белка, связывания антитела, уровней экспрессии или для введения сайта для конъюгации терапевтических средств. Затем эти scFv используют для получения рекомбинантных человеческих моноклональных Ig способами, известными специалистам в данной области.

#### ***10. Конструирование полноразмерного мАт с использованием выбранных ScFv-фрагментов***

Технология фагового дисплея позволяет быстро отбирать и производить антигенспецифичные scFv и Fab-фрагменты, которые полезны сами по себе, или которые в дальнейшем могут быть использованы для получения полноразмерных антител, антигенсвязывающих белков или их антигенсвязывающих фрагментов. Полноразмерные мАт с Fc-доменами обладают рядом преимуществ перед scFv и Fab антителами. Во-первых, только полноразмерные Ат обладают такой иммунологической функцией, как CDC и DCC, которая опосредована Fc-доменом. Во-вторых, двухвалентные мАт имеют более сильную аффинность при связывании антигена, чем мономерные Fab Ат. В-третьих, время полужизни в плазме и почечный клиренс будет отличаться в случае Fab и двухвалентного мАт. Конкретные особенности и преимущества каждого из них можно соотносить с планируемой эффекторной стратегией. В-четвертых, двухвалентное мАт

может быть интернализовано с иной скоростью, чем scFv и Fab, что изменяет иммунную функцию или функцию переносчика. Альфа-эмиттеры, например, не обязательно должны быть интернализованы, чтобы уничтожать мишени, однако эффективность многих лекарственных средств и токсинов повышается при интернализации иммунных комплексов. Таким образом, в конкретных вариантах осуществления после получения клонов scFv, специфичных для ВСМА, из библиотек фагового дисплея были созданы полноразмерные IgG мАт с использованием полученных scFv фрагментов.

Для получения рекомбинантных человеческих моноклональных IgG в клетках яичника китайского хомячка (СНО) полноразмерное IgG мАт можно конструировать способом, известным специалистам в данной области (Tomomatsu *et al.*, Production of human monoclonal antibodies against FceRIa by a method combining in vitro immunization with phage display. Biosci Biotechnol Biochem 73(7): 1465-1469 2009). Вкратце, вариабельные области антитела можно субклонировать в экспрессионные векторы млекопитающих с соответствующими константными последовательностями лямбда или каппа легких цепей и Fc подкласса IgG1 (например) (Lidija P., *et al.* An integrated vector system for the eukaryotic expression of antibodies or their fragments after selection from phage display libraries. Gene 1997; 187(1): 9-18; Lisa J.H., *et al.* Crystallographic structure of an intact IgG1 monoclonal antibody. Journal of Molecular Biology 1998; 275 (5): 861-872). Можно использовать анализ кинетики связывания (Yasmina N.A., *et al.* Probing the binding mechanism and affinity of tanezumab, a recombinant humanized anti-NGF monoclonal antibody, using a repertoire of biosensors. Protein Science 2008; 17(8): 1326-1335) для подтверждения специфического связывания полноразмерного IgG с GRPC5D, с величиной  $K_D$  в наномолярном диапазоне.

#### **Фармацевтические композиции и способы лечения**

Анти-ВСМА антитела по настоящему изобретению можно вводить для терапевтического лечения пациенту, имеющему опухоль (например, множественную миелому), в количестве, достаточном для предотвращения, ингибирования или уменьшения прогрессирования опухоли. Прогрессирование включает, например, рост, инвазию, метастазирование и/или рецидив опухоли. Количества, эффективные для этой цели, будут зависеть от степени тяжести заболевания и от общего состояния собственной иммунной системы пациента. Режим дозирования также будет варьироваться в зависимости от степени тяжести заболевания и состояния здоровья пациента, и, как правило, будет включать диапазон от одной болюсной дозы или непрерывной инфузии до нескольких введений в сутки (например, каждые 4-6 часов), или в соответствии с предписанием лечащего врача и состоянием здоровья пациента.

Определение болезненных состояний, поддающихся лечению анти-ВСМА антителами по настоящему изобретению, находится в пределах компетенции специалиста в данной области. Например, люди, либо страдающие множественной миеломой, либо имеющие риск развития множественной миеломы, подходят для введения им раскрытых в настоящем документе анти-ВСМА антител. Квалифицированный клиницист может с легкостью определять, например, на основании клинических анализов, физического обследования и медицинской/семейной истории, является ли индивидуум кандидатом для подобного лечения.

В конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения опухоли путем введения анти-ВСМА антитела, раскрытого в настоящем документе, в сочетании с одним или более другими средствами. Например, настоящее изобретение относится к способу лечения опухоли путем введения анти-ВСМА антитела, раскрытого в настоящем документе, совместно с антинеопластическим средством. Анти-ВСМА антитело может быть химически или биосинтетически связано с одним

или более антинеопластическими средствами.

Неограничивающие примеры соответствующих опухолей включают множественную миелому, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), глиобластому и макроглобулинемию Вальденстрема. В конкретных вариантах осуществления опухоль представляет собой множественную миелому.

Любой подходящий способ или путь введения можно использовать для введения анти-ВСМА антитела, раскрытого в настоящем документе, и, необязательно, для совместного введения антинеопластических средств. Пути введения включают, например, пероральное, внутривенное, внутривнутрибрюшинное, подкожное или внутримышечное введение. Следует подчеркнуть, однако, что настоящее изобретение не ограничено каким-либо конкретным способом или путем введения.

Следует отметить, что раскрытое в настоящем документе анти-ВСМА антитело можно вводить в виде конъюгата, который специфически связывается с рецептором и доставляет токсическую, летальную нагрузку после интернализации комплекса лиганд-токсин.

Понятно, что анти-ВСМА антитела по настоящему изобретению можно вводить в форме композиции, дополнительно содержащей фармацевтически приемлемый носитель. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают, например, одно или более из: воды, солевого раствора, фосфатно-солевого буфера, декстрозы, глицерина, этанола и тому подобного, а также их сочетания. Фармацевтически приемлемые носители могут дополнительно содержать незначительные количества вспомогательных веществ, таких как увлажняющие средства или эмульгаторы, консерванты или буферы, которые увеличивают срок хранения или эффективность связывающих белков. Инъекционные композиции, как хорошо известно в данной области, могут быть сформулированы так, чтобы обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения млекопитающему.

Настоящее изобретение также относится к применению антител и нуклеиновых кислот, кодирующих их, для лечения опухоли (например, множественной миеломы), для диагностических и прогностических целей, а также в качестве исследовательских инструментов для обнаружения ВСМА в клетках и тканях. Фармацевтические композиции, содержащие раскрытые антитела и нуклеиновые кислоты, входят в объем настоящего изобретения. Векторы, содержащие нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению, для лечения антителами путем введения иммунотерапевтических векторов, также входят в объем настоящего изобретения. Векторы включают экспрессионные векторы, которые обеспечивают экспрессию и секрецию антител, а также векторы, которые направляют к клеточной поверхности экспрессию антигенсвязывающих белков, таких как химерные антигенные рецепторы.

Клетки, содержащие указанные нуклеиновые кислоты, например, клетки, которые были трансфицированы векторами по изобретению, также входят в объем настоящего изобретения.

### ***Наборы***

Настоящее изобретение относится к наборам для лечения или предотвращения опухоли (например, множественной миеломы). В конкретном варианте осуществления набор включает терапевтическую композицию, содержащую эффективное количество анти-ВСМА антитела, в стандартной лекарственной форме. В конкретных вариантах осуществления набор включает стерильный контейнер, содержащий терапевтическую или профилактическую вакцину; такие контейнеры могут представлять собой коробки, ампулы, бутылки, флаконы, пробирки, мешки, пакеты, блистерные упаковки или другие

подходящие формы контейнеров, известные в данной области. Такие контейнеры могут быть выполнены из пластика, стекла, ламинированной бумаги, металлической фольги или других материалов, подходящих для хранения лекарственных средств.

При необходимости, анти-ВСМА антитело предоставляют совместно с инструкциями по введению антитела субъекту, имеющему, или имеющему риск развития опухоли (например, множественной миеломы). Инструкции, как правило, будут содержать информацию об использовании композиции для лечения или предотвращения опухоли (например, множественной миеломы). В других вариантах осуществления инструкции включают по меньшей мере одно из следующего: описание лекарственного средства; схему доз и режим введения для лечения или предотвращения неоплазии (например, множественной миеломы) или ее симптомов; меры предосторожности; предупреждения; показания; противопоказания; информацию о передозировке; побочные реакции; результаты фармакологических исследований на животных, клинических исследований и/или литературные источники. Инструкции могут быть напечатаны непосредственно на контейнере (при возможности), или представлять собой этикетку, прикрепленную к контейнеру, или представлять собой отдельный листок, брошюру, карточку или папку, которые предоставляют в контейнере или вместе с ним.

### Методы

*Анализ методом проточной цитометрии.* Для окрашивания клеточной поверхности клетки можно инкубировать с соответствующими мАт в течение 30 минут на льду, промывать и инкубировать со вторичным реагентом-антителом, при необходимости. Данные проточной цитометрии можно получать на приборе FACS Calibur (Becton Dickinson) и анализировать с помощью программы FlowJo V8.7.1 и 9.4.8.

*Отбор и характеристика scFv, специфичных для ВСМА.* Для отбора клонов мАт используют библиотеку фагового дисплея scFv антител человека. Вкратце, биотинилированные антигены сначала можно смешивать с фаговой библиотекой человеческих scFv, затем комплексы антиген-scFv антитело можно извлекать с помощью конъюгированных со стрептавидином гранул Dynabeads M-280 при пропускании через магнитную решетку. Связавшиеся клоны затем можно элюировать и использовать для инфицирования *E. coli* XL1-Blue. Фаговые клоны scFv, экспрессированные в бактерии, можно очищать (Yasmina N.A., *et al.* Probing the binding mechanism and affinity of tanezumab, a recombinant humanized anti-NGF monoclonal antibody, using a repertoire of biosensors. Protein Science 2008; 17(8): 1326-1335; Roberts W.K., *et al.* Vaccination with CD20 peptides induces a biologically active, specific immune response in mice. Blood 2002; 99 (10): 3748-3755). Можно выполнять 3-4 цикла пэннинга для обогащения фаговых клонов scFv, специфически связывающихся с ВСМА. Положительные клоны можно определять стандартным методом ELISA против биотинилированного одноцепочечного ВСМА. Затем положительные клоны можно тестировать на их связывание с ВСМА на поверхности живых клеток методом проточной цитометрии, используя ВСМА<sup>+</sup> линию клеток, 3Т3. Клетки можно промывать и выполнять следующие этапы окрашивания.

Клетки можно окрашивать, сначала используя очищенные фаговые клоны scFv, с последующим добавлением мышиных анти-M13 мАт и, в завершение, антител козы против Ig мыши, конъюгированных с FITC. Каждый этап окрашивания можно выполнять в течение 30-60 минут на льду, и клетки промывать дважды между всеми этапами окрашивания.

*Конструирование полноразмерных мАт с использованием выбранных ScFv фрагментов.* Полноразмерные IgG человека из выбранных фаговых клонов можно получать в линиях клеток НЕК293 и клеток яичника китайского хомячка (СНО), как

описано (Caron P.C., Class K., Laird W., Co M.S., Queen C., Scheinberg D.A. Engineered humanized dimeric forms of IgG are more effective antibodies. J Exp Med 176:1 191-1 195 (1992). Вкратце, вариабельные области антител можно субклонировать в экспрессионные векторы млекопитающих с соответствующими человеческими последовательностями константной области лямбда или каппа легкой цепи и человеческими последовательностями константной области IgG. Молекулярную массу очищенных полноразмерных IgG антител можно измерять методом электрофореза как в восстанавливающих, так и в не восстанавливающих условиях.

*Характеризация полноразмерных IgG человека в отношении ВСМА.* Сначала можно определять специфичности полностью человеческих IgG мАт в отношении ВСМА путем окрашивания клеток 3Т3, трансдуцированных для избыточной экспрессии ВСМА, с последующим использованием вторичного мАт козы против человеческих IgG, конъюгированного с РЕ или FITC. Интенсивность флуоресценции можно измерять методом проточной цитометрии. Тот же способ можно использовать для определения связывания мАт со свежими опухолевыми клетками и линиями клеток.

*Антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC).* Клетками-мишенями, используемыми для изучения ADCC, могут быть клетки 3Т3, избыточно экспрессирующие ВСМА. Анти-ВСМА антитело или контрольное для него человеческое IgG антитело в различных концентрациях можно инкубировать с клетками-мишенями и свежими МКПК в разных соотношениях эффектор:мишень (Э:М) в течение 16 часов. Супернатант можно собирать и цитотоксичность можно измерять в анализе высвобождения LDH с использованием набора Cytotox 96 (без радиоактивности) от компании Promega в соответствии с инструкциями производителя. Цитотоксичность также можно измерять в стандартном 4-часовом анализе высвобождения <sup>51</sup>Cr.

## ПРИМЕРЫ

Следующие примеры приведены, чтобы предоставить специалистам в данной области полное раскрытие и описание того, как получать и использовать антитела, биспецифичные антитела, содержащие их композиции, применять скрининг и методы лечения по настоящему изобретению, и не предназначены для ограничения объема того, что авторы заявки считают своим изобретением. Понятно, что различные другие варианты осуществления можно выполнять на практике, учитывая, что основное описание приведено выше.

### *Пример 1 - Экспрессия ВСМА в различных тканях*

Экспрессию ВСМА человека оценивали в различных злокачественных и нормальных тканях путем изучения профилей экспрессии генов в базах данных, таких как энциклопедия линий раковых клеток и BioGPS. Как показано на фигуре 1, ВСМА человека экспрессируется на высоком уровне в клетках лимфомы и множественной миеломы, но не в других злокачественных тканях. Нормальная экспрессия, судя по всему, ограничена В-клетками и плазматическими клетками. Потенциальное уничтожение ВСМА-нацеленными CAR Т-клетками нормальных клеток этого типа не может иметь существенные неблагоприятные последствия, о чем свидетельствует опыт с пациентом авторов изобретения при использовании нацеленных на CD19 CAR Т-клеток. Любое отсутствие физиологического продуцирования антител может быть исправлено внутривенным введением иммуноглобулинов.

### *Пример 2 - Отбор ScFv, специфичных для ВСМА, с использованием библиотеки фагового дисплея полностью человеческих белков.*

Проводили 3 цикла пэннинга библиотеки фагового дисплея против ВСМА для обогащения фаговых клонов scFv, специфически связывающихся с ВСМА. Проводили



независимые пэннинги с 12 разными фаговыми библиотеками против избыточно экспрессирующих ВСМА клеток 3Т3, что привело к идентификации 186 клонов. Отдельные фаговые клоны scFv, положительные в отношении ВСМА, определяли методом ELISA, и клоны, имеющие уникальные кодирующие последовательности ДНК, дополнительно характеризовали. Для проверки того, связываются ли scFv с ВСМА на живых клетках, положительные фаговые клоны тестировали на связывание с ВСМА-положительной линией клеток, 3Т3. После секвенирования было обнаружено 57 уникальных и положительных в отношении ВСМА-Fc клонов из 79 секвенированных положительных клонов; показатель отбора уникальных клонов составил 72%. С помощью FACS-анализа фаговых клонов антител против ВСМА-3Т3 и исходной линии клеток 3Т3 было получено подтверждение для 25 уникальных положительных клонов.

***Пример 3 - Данные скрининга для анти-ВСМА антител***

***ELISA-скрининг.*** На фигуре 6 представлены репрезентативные результаты белкового скрининга методом ELISA против антигена ВСМА с использованием специфичных фаговых клонов scFv антител (ЕТ140-3, ЕТ140-24, ЕТ140-37, ЕТ140-40 и ЕТ140-54). В лунки планшетов для ELISA вносили слитый белок ВКД ВСМА человека-Fc, контроль-Fc слитый белок или только PBS в качестве пустой пробы, соответственно. Отдельные фаговые клоны из пулов библиотеки фагового дисплея, обогащенных путем пэннинга против слитого белка ВКД ВСМА человека-Fc, инкубировали в покрытых лунках планшета. Связывание фаговых клонов обнаруживали с помощью HRP-конъюгированных анти-M13 антител и проводили окрашивание с использованием субстрата ТМВ. Поглощение определяли при 450 нм.

***FACS-скрининг.*** На фигуре 7 представлены репрезентативные результаты FACS-анализа ВСМА-специфичных фаговых клонов антител ЕТ140-3, ЕТ140-24, ЕТ140-37, ЕТ140-40 и ЕТ140-54. Фаговые клоны инкубировали с клетками линии 3Т3-ВСМА, затем с анти-M13 мышинным антителом. В завершение, APC-меченое 2-е антитело против IgG мыши добавляли в реакционную смесь после промывания. Связывание измеряли методом FACS и выражали в единицах средней интенсивности флуоресценции (СИФ). Клетки, инкубированные только с 2-м антителом, M13 K07 хелперным фагом, и просто клетки использовали в качестве отрицательного контроля.

***Пример 4 - Картирование эпитопов анти-ВСМА антител***

Пептиды ВСМА были упорядочены на основании последовательности ВКД с N-концевым биотином+линкер SGSG+15 аминокислот с промежутком в 1 аминокислоту. Пептидная библиотека представлена в таблице 19.

**Таблица 19**

ET140-p1	SGSGQLMAGQCSQNEYFDS [SEQ ID NO: 207]	ET140-p21	SGSGIPCQLRCSSNTPPLT [SEQ ID NO: 227]
ET140-p2	SGSGQMAGQCSQNEYFDSL [SEQ ID NO: 208]	ET140-p22	SGSGPCQLRCSSNTPPLTC [SEQ ID NO: 228]
ET140-p3	SGSGMAGQCSQNEYFDSL [SEQ ID NO: 209]	ET140-p23	SGSGCQLRCSSNTPPLTCQ [SEQ ID NO: 229]
ET140-p4	SGSGAGQCSQNEYFDSLH [SEQ ID NO: 210]	ET140-p24	SGSGQLRCSSNTPPLTCQR [SEQ ID NO: 230]
ET140-p5	SGSGGQCSQNEYFDSLHA [SEQ ID NO: 211]	ET140-p25	SGSGLRCSNTPPLTCQRY [SEQ ID NO: 231]
ET140-p6	SGSGQCSQNEYFDSLHAC [SEQ ID NO: 212]	ET140-p26	SGSGRCSSNTPPLTCQRYC [SEQ ID NO: 232]
ET140-p7	SGSGCSQNEYFDSLHACI [SEQ ID NO: 213]	ET140-p27	SGSGCSSNTPPLTCQRYCN [SEQ ID NO: 233]
ET140-p8	SGSGSQNEYFDSLHACIP [SEQ ID NO: 214]	ET140-p28	SGSGSSNTPPLTCQRYCNA [SEQ ID NO: 234]
ET140-p9	SGSGQNEYFDSLHACIPC [SEQ ID NO: 215]	ET140-p29	SGSGSNTPPLTCQRYCNAS [SEQ ID NO: 235]
ET140-p10	SGSGNEYFDSLHACIPCQ [SEQ ID NO: 216]	ET140-p30	SGSGNTPPLTCQRYCNASV [SEQ ID NO: 236]
ET140-p11	SGSGEYFDSLHACIPCQL [SEQ ID NO: 217]	ET140-p31	SGSGTPPLTCQRYCNASVT [SEQ ID NO: 237]
ET140-p12	SGSGYFDSLHACIPCQLR [SEQ ID NO: 218]	ET140-p32	SGSGPPLTCQRYCNASVTN [SEQ ID NO: 238]
ET140-p13	SGSGFDSLHACIPCQLRC [SEQ ID NO: 219]	ET140-p33	SGSGPLTCQRYCNASVTNS [SEQ ID NO: 239]
ET140-p14	SGSGDSLHACIPCQLRCS [SEQ ID NO: 220]	ET140-p34	SGSGLTCQRYCNASVTNSV [SEQ ID NO: 240]
ET140-p15	SGSGSLHACIPCQLRCSS [SEQ ID NO: 221]	ET140-p35	SGSGTCQRYCNASVTNSVK [SEQ ID NO: 241]
ET140-p16	SGSGLHACIPCQLRCSSN [SEQ ID NO: 222]	ET140-p36	SGSGCQRYCNASVTNSVKG [SEQ ID NO: 242]
ET140-p17	SGSGLHACIPCQLRCSSNT [SEQ ID NO: 223]	ET140-p37	SGSGQRYCNASVTNSVKG [SEQ ID NO: 243]
ET140-p18	SGSGHACIPCQLRCSSNTP [SEQ ID NO: 224]	ET140-p38	SGSGRYCNASVTNSVKG [SEQ ID NO: 244]
ET140-p19	SGSGACIPCQLRCSSNTP [SEQ ID NO: 225]	ET140-p39	SGSGYCNASVTNSVKG [SEQ ID NO: 245]
ET140-p20	SGSGCIPCQLRCSSNTPPL [SEQ ID NO: 226]		

Пептиды наносили на покрытые стрептавидином планшеты в концентрации 2 мкг/мл в PBST (PBS+ 0,05% Tween-20). Затем промывали и блокировали 3% раствором БСА. После промывания ET140-3, ET140-24, ET140-54 или ET901 mIgG1 в концентрации 1 мкг/мл добавляли в лунки планшета, соответственно. «mIgG1» при использовании во всех примерах указывает на то, что вариабельная область является полностью человеческой, а Fc-часть происходит из IgG1 мыши. Затем в каждую лунку добавляли конъюгированное с HRP выявляющее антитело против IgG мыши. В завершение, при добавлении субстрата ТМВ развивалась окраска. Для анализа данных регистрировали поглощение при A<sub>450</sub>. Результаты показаны на фигурах 2-5. Как показано на фигурах 2 и 5, ET140-3 связывалось с пептидами 7-13 (то есть, аминокислотами 8-22, 9-23, 10-24, 11-25, 12-26, 13-27 и 14-28) из SEQ ID NO: 71. Как показано на фигурах 3 и 4, для ET140-24 или ET140-54 не были обнаружены линейные эпитопы.

**Выводы.** 3 ET140 антитела (mIgG1) наряду с контрольным по изотипу ET901 mIgG1 тестировали на их связывающийся эпитоп против ВСМА-ВКД. Пептидную библиотеку, состоящую из 39 пептидов (N-концевой биотин+линкер SGSG+15 аминокислот, со смещением в 1 аминокислоту), использовали для картирования эпитопов методом ELISA. Это позволяло производить поиск линейного связывающегося эпитопа ВСМА-ВКД. ET901 mIgG1 использовали в качестве контрольного фона для каждого пептида. Только для ET140-3 удалось идентифицировать его область эпитопа: область, содержащую аминокислоты 14-22 из SEQ ID NO: 71, например, аминокислоты 8-28 из SEQ ID NO: 71.

В случае ET140-24 и ET140-54 не наблюдали никакого существенного связывания с пептидной библиотекой. Это указывало на то, что эти два антитела могут узнавать скорее конформационный эпитоп, а не линейный эпитоп в ВСМА.

#### **Пример 5 - Рекомбинантный антиген анти-ВСМА антител методом поверхностного плазмонного резонанса**

Кинетику взаимодействия между ET140-153 mIgG1 (или «ET140-3 mIgG1»), ET140-174 mIgG1 (или «ET140-24 mIgG1»), ET140-204 mIgG1 (или «ET140-54 mIgG1») и рекомбинантным антигеном ВСМА определяли на приборе BIAcore X100. Вкратце, модифицированный стрептавидин в концентрации 50 мкг/мл иммобилизовали на улавливающем сенсорном чипе путем пропускания улавливающего биотин реагента через проточные ячейки со скоростью 2 мкл/мин в течение 5 минут. Биотинилированный белок ВСМА-Fc в концентрации 10 мкг/мл загружали на проточную ячейку со скоростью

30 мкл/мин в течение 3 минут. В соответствии со стандартным протоколом определения кинетики выполняли серию инъекций ESK1 в концентрации от 0,6 до 15 мкг/мл, при этом каждый этап состоял из 3-минутной инъекции со скоростью 30 мкл/мин и 3-минутной диссоциации. Затем поверхность регенерировали в течение 2 минут раствором,

состоящим из 75% (по объему) 8М гуанидина-HCl и 25% (по объему) 1М NaOH. Кинетические константы получали путем глобальной аппроксимации (модель Ленгмюра для связывания 1:1) с использованием оценочной программы BIAcore X100 (версия 2.0.1). Данные по аффинности связывания приведены в таблице 20.

**Таблица 20**

Белок	KD
ET140-24 mIgG1	KD: 4,8 нМ (BiaCore)
ET140-54 mIgG1	KD: 8,1 нМ (BiaCore)
ET140-3 mIgG1	KD: 1,2 нМ (BiaCore)

Хотя настоящее изобретение было описано в некоторых подробностях и проиллюстрировано примерами для ясности понимания, приведенное описание и примеры не должны быть истолкованы как ограничивающие объем настоящего изобретения. Содержание всех патентов и специальных литературных источников, цитированных в настоящем документе, специально включено в настоящий документ посредством ссылки.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER  
EUREKA THERAPEUTICS, INC.

<120> АНТИТЕЛА, НАЦЕЛЕННЫЕ НА АНТИГЕН СОЗРЕВАНИЯ В-КЛЕТОК, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

<130> 072734.0352

<140> PCT/US2015/064119

<141> 2015-12-04

<150> 62/088,246

<151> 2014-12-05

<160> 249

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 123

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

<400> 1

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn  
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu  
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala  
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80  
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val  
85 90 95  
Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Tyr Gly Tyr Ser Asp Val  
5 100 105 110  
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120  
<210> 2  
<211> 111  
10 <212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полипептид  
15 <400> 2  
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Arg Gln  
1 5 10 15  
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly His Asn  
20 20 25 30  
Asp Val Ser Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu  
35 40 45  
Ile Tyr Phe Asp Asp Leu Leu Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser  
50 55 60  
Ala Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln  
25 65 70 75 80  
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu  
85 90 95  
Asn Ala Phe Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly  
100 105 110  
30 <210> 3  
<211> 369  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
35 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полинуклеотид  
<400> 3  
caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60  
acctgtgccca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120  
40 cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180  
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240  
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgcg 300  
cgccagggtt actcttacta cggttactct gatgtttggg gtcaaggtag tctggtgacc 360  
gtctcctca 369  
45 <210> 4  
<211> 333  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

$\langle 220 \rangle$ 

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид

 $\langle 400 \rangle$  4

5	cagtctgtgc	tgactcagcc	accctcggtg	tctgtagccc	ccaggcagag	ggtcaccatc	60
	tcgtgtttctg	gaagcagctc	caacatcgga	cataatgatg	taagctggta	ccagcatctc	120
	ccagggaagg	ctcccagact	cctcatctat	tttgatgacc	tgctgccgtc	aggggtctct	180
	gaccgattct	ctgcctccaa	gtctggcacc	tcagcctccc	tggccatcag	tgggctccag	240
	tctgaggatg	aggctgatta	ttactgtgca	gcatgggatg	gcagcctgaa	tgcttttgct	300
10	ttcggaactg	ggaccaaggt	caccgtccta	ggt			333

 $\langle 210 \rangle$  5 $\langle 211 \rangle$  123

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

15  $\langle 220 \rangle$

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

 $\langle 400 \rangle$  5

	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln
20	1				5					10					15	
	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Ile	Ser	Gly	Asp	Ser	Val	Ser	Ser	Asn
				20						25					30	
	Ser	Ala	Ala	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Ser	Arg	Gly	Leu	Glu
				35						40					45	
25	Trp	Leu	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Lys	Trp	Tyr	Asn	Asp	Tyr	Ala
		50						55				60				
	Val	Ser	Val	Lys	Ser	Arg	Ile	Thr	Ile	Asn	Pro	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn
	65						70				75					80
	Gln	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
30					85					90					95	
	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Tyr	Gly	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg	Phe	Tyr	Asp	Thr
				100						105					110	
	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
				115						120						

35  $\langle 210 \rangle$  6

 $\langle 211 \rangle$  111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

 $\langle 220 \rangle$ 

40 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

<400> 6

	Gln	Pro	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Glu	Ala	Pro	Arg	Gln
	1				5					10					15	
45	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Asn
				20					25					30		
	Ala	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
			35					40					45			

Ile Tyr Phe Asp Asp Leu Leu Ser Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser  
50 55 60  
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln  
65 70 75 80  
5 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu  
85 90 95  
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly  
100 105 110  
<210> 7  
10 <211> 369  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
15 полинуклеотид  
<400> 7  
caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60  
acctgtgccca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120  
cagtcacccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180  
20 aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240  
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgcg 300  
cgctacgggt tctctgggttc tcgtttctac gatacttggg gtcaaggtag tctggtgacc 360  
gtctcctca 369  
<210> 8  
25 <211> 333  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
30 полинуклеотид  
<400> 8  
cagcctgtgc tgactcagcc accctcgggtg tctgaagccc ccaggcagag ggtcaccatc 60  
tctgtttctg gaagcagctc caacatcgga aataatgctg taaactggta ccagcagctc 120  
ccaggaaagg ctcccaaact cctcatctat tttgatgatc tgctgtcctc aggggtctct 180  
35 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240  
tctgaagatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggttatgct 300  
ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333  
<210> 9  
<211> 122  
40 <212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полипептид  
45 <400> 9  
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30  
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
5 Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
10 Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Lys Ser Ile Val Ser Tyr Met Asp Tyr Trp  
100 105 110  
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120  
<210> 10  
15 <211> 111  
<212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
20 полипептид  
<400> 10  
Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Thr Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
1 5 10 15  
Arg Val Thr Val Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn  
25 20 25 30  
Val Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Val  
35 40 45  
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60  
30 Val Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg  
65 70 75 80  
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu  
85 90 95  
Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly  
35 100 105 110  
<210> 11  
<211> 366  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность  
40 <220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полинуклеотид  
<400> 11  
gaggtccagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
45 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120  
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180  
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240  
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctggt 300

tactctaaat ctatcgtttc ttacatggat tactgggggtc aaggtactct ggtgaccgtc 360  
tcctca 366

<210> 12  
<211> 333

5 <212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полинуклеотид

10 <400> 12  
ctgcctgtgc tgactcagcc cccctccacg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccgtc 60  
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatgttg tattctggta ccagcagctc 120  
ccaggcacgg cccccaaact tgtcatctat aggaataatc aacggccctc aggggtccct 180  
gaccgattct ctgtctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240  
15 tccgaggacg aggctgatta ttattgtgca gcttgggatg acagcctgag tggttatgtc 300  
ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

<210> 13  
<211> 118  
<212> БЕЛОК

20 <213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полипептид

<400> 13

25 Glu 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 Ser Tyr  
20 25 30  
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
30 35 40 45  
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

35 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110  
Leu Val Thr Val Ser Ser

40 115

<210> 14  
<211> 112  
<212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность

45 <220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полипептид

<400> 14



Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln  
1 5 10 15  
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Arg  
20 25 30  
5 Tyr Asp Val Gln Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu  
35 40 45  
Leu Ile Phe Gly Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
50 55 60  
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu  
10 65 70 75 80  
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser  
85 90 95  
Leu Ser Ala Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly  
100 105 110  
15 <210> 15  
<211> 354  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
20 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полинуклеотид  
<400> 15  
gaggtccagc tgggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagggt 60  
tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120  
25 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180  
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggggaca cgtccacgag cacagtctac 240  
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctcag 300  
tggggtggtg ttctggatta ctgggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354  
<210> 16  
30 <211> 336  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
35 полинуклеотид  
<400> 16  
cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60  
tcctgcagtg ggagcagctc caacatcggg gcacgttatg atgttcagtg gtaccagcag 120  
cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tttggttaaca acaatcggcc ctgagggtc 180  
40 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acgtcagcct ccctggccat cactgggctc 240  
caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtgtctcg 300  
gtgttcggcg gagggacca gctgaccgtc ctaggt 336  
<210> 17  
<211> 123  
45 <212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический

## полипептид

&lt;400&gt; 17

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

5 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

10 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

15 Ala Arg Thr Gly Tyr Glu Ser Trp Gly Ser Tyr Glu Val Ile Asp Arg

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

&lt;210&gt; 18

20 &lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; БЕЛОК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Описание искусственной последовательности: Синтетический

25 полипептид

&lt;400&gt; 18

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

30 20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

35 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

40 100 105 110

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 369

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

45 &lt;220&gt;

&lt;223&gt; Описание искусственной последовательности: Синтетический

полинуклеотид

&lt;400&gt; 19

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120  
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180  
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240  
5 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtat attactgtgc gcgcactggt 300  
tacgaatctt ggggttctta cgaagttatc gatcgttggg gtcaaggtag tctggtgacc 360  
gtctcctca 369  
<210> 20  
<211> 333  
10 <212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полинуклеотид  
15 <400> 20  
caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60  
tcttggtctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta ccggcagctc 120  
ccagggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtcctt 180  
gaccgattct ctgggtccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccag 240  
20 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tgggtgtgga 300  
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333  
<210> 21  
<211> 121  
<212> БЕЛОК  
25 <213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полипептид  
<400> 21  
30 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30  
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 35 40 45  
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
40 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp Ser Glu Asp Trp Gly  
100 105 110  
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
45 115 120  
<210> 22  
<211> 112  
<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

5 <400> 22

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn  
20 25 30

10 Ser Val Asn Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu  
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Pro Gly Val Pro Val Arg Phe Ser  
50 55 60

15 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln  
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu  
85 90 95

Asn Val His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly  
100 105 110

20 <210> 23

<211> 363

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

25 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид

<400> 23

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc	120
30 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac	180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcggtggt	300
tactactctc atgacatgtg gtctgaagat tggggctcaag gtactctggt gaccgtctcc	360
tca	363

35 <210> 24

<211> 336

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

40 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид

<400> 24

ctgcctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc	60
tcttggttctg gacgcagttc caacatcggg agtaattctg ttaactggta tcgacaactc	120
45 ccaggagcgg cccccaact cctcatctat agtaataatc agcgcccccc aggggtccct	180
gtgcgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag	240
tctgaagatg aggccactta ttactgtgca acatgggatg acaatctgaa tgttcactat	300
gtcttcggaa ctgggaccaa ggtcaccgtc ctaggt	336

&lt;210&gt; 25

&lt;211&gt; 125

&lt;212&gt; БЕЛОК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

5 &lt;220&gt;

&lt;223&gt; Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

&lt;400&gt; 25

10 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly  
 1 5 10 15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Gly Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser  
 20 25 30  
 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp  
 35 40 45  
 15 Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu  
 50 55 60  
 Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser  
 65 70 75 80  
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 20 85 90 95  
 Ala Arg Arg Asp Asn Trp Lys Thr Pro Thr Thr Lys Ile Asp Gly Phe  
 100 105 110  
 Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

25 &lt;210&gt; 26

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; БЕЛОК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

30 &lt;223&gt; Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

&lt;400&gt; 26

35 Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys  
 20 25 30  
 Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met  
 35 40 45  
 Arg Val Gly Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro  
 40 50 55 60  
 Asp Arg Phe Ser Val Leu Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile  
 65 70 75 80  
 Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Gly Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp  
 85 90 95  
 45 His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys  
 100 105 110  
 Val Thr Val Leu Gly  
 115

<210> 27  
 <211> 375  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
 5 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 полинуклеотид  
 <400> 27  
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc 60  
 10 acctgcggtg tctctggtgg ctccatcagc aatagtaact ggtggagttg ggtccgccag 120  
 cccccggga aggggctgga gtggattggg gaaatctatc atagtgggag caccaagtac 180  
 aaccggtccc tcaggagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagttctcc 240  
 ctaaaattga gctctgtgac cgccgcggac acggccgtat attactgtgc gagacgagat 300  
 aactggaaga cccsactac caaaattgat ggttttgata tctggggcca agggacaatg 360  
 15 gtcaccgtct cttca 375  
 <210> 28  
 <211> 351  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
 20 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 полинуклеотид  
 <400> 28  
 cagcctgtgc tgactcagcc accttctgca tcagcctccc tgggagcctc ggtcacactc 60  
 25 acctgcaccc tgagcagcgg ctacagtaat tataaagtgg actggtacca gcagagacca 120  
 gggaaggggc cccggtttgt gatgcgagtg ggactgggtg ggattgtggg atccaagggg 180  
 gatggcatcc ctgatcgctt ctacgtcttg ggctcaggcc tgaatcggtc cctgaccatc 240  
 aagaacatcc aggaagaaga tgaggggtgac tatcactgtg gggcagacca tggcagtggtg 300  
 agcaacttcg tgtatgtctt cggaactggg accaaggtca ccgtcctagg t 351  
 30 <210> 29  
 <211> 118  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 35 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 полипептид  
 <400> 29  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 40 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
 20 25 30  
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 45 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95  
 Ala Arg Ser Gln Trp Gly Ser Ser Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110  
 Leu Val Thr Val Ser Ser  
 5 115  
 <210> 30  
 <211> 108  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 10 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 полипептид  
 <400> 30  
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 15 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr  
 20 20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro  
 25 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 100 105  
 <210> 31  
 <211> 354  
 30 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 полинуклеотид  
 35 <400> 31  
 caggtccagc tggtagagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180  
 gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accaggggaca cgtccatcag cacagcctac 240  
 40 atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgctctcag 300  
 tggggttcctt cttgggatta ctgggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354  
 <210> 32  
 <211> 324  
 <212> ДНК  
 45 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 полинуклеотид

<400> 32  
gacatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
5 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggagatcaa acgt 324  
<210> 33  
<211> 119  
10 <212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полипептид  
15 <400> 33  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
20 20 25 30  
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
25 65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Ser Ser Tyr His Leu Tyr Gly Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly  
100 105 110  
30 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115  
<210> 34  
<211> 117  
<212> БЕЛОК  
35 <213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полипептид  
<400> 34  
40 Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Asn Asp Tyr Thr Asn Tyr Lys  
20 25 30  
Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met  
45 35 40 45  
Arg Val Gly Pro Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro  
50 55 60  
Asp Arg Phe Ser Val Leu Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile



	65		70		75		80										
	Lys	Asn	Ile	Gln	Glu	Glu	Asp	Glu	Ser	Asp	Tyr	His	Cys	Gly	Ala	Asp	
				85				90						95			
	His	Gly	Thr	Gly	Ser	Asn	Phe	Val	Tyr	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	
5				100				105						110			
	Leu	Thr	Val	Leu	Gly												
				115													
	<210>	35															
	<211>	357															
10	<212>	ДНК															
	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
	<223>	Описание искусственной последовательности: Синтетический															
		полинуклеотид															
15	<400>	35															
		gaggtgcagc	tggtggagtc	cggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc								60		
		tcctgcaagg	cttctggata	caccttcacc	ggctactata	tgcaactggg	gcgacaggcc								120		
		cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggatgg	atcaacccta	acagtgggtg	cacaaactat								180		
		gcacagaagt	ttcagggcag	ggtcaccatg	accagggaca	cgtccatcag	cacagcctac								240		
20		atggagctga	gcaggctgag	atctgacgac	acggccgtat	attactgtgc	gcgctcttct								300		
		taccatctgt	acggttacga	ttcttggggt	caaggctact	tggtgaccgt	ctcctca								357		
	<210>	36															
	<211>	351															
	<212>	ДНК															
25	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
	<223>	Описание искусственной последовательности: Синтетический															
		полинуклеотид															
	<400>	36															
30		cagcctgtgc	tgactcagcc	accttctgca	tcagcctccc	tgggagcctc	ggtcactctc								60		
		acctgcaccc	tgagcaacga	ctacactaat	tataaagtgg	actggtacca	gcagagacca								120		
		gggaagggcc	cccggtttgt	gatgcgagtg	ggccctgggtg	ggattgtggg	atccaagggg								180		
		gatggcatcc	ctgatcgctt	ctcagtcctt	ggctcaggcc	tgaatcgata	cctgaccatc								240		
		aagaacatcc	aggaggagga	tgagagtgc	taccactgtg	gggcggacca	tggcaccggg								300		
35		agcaacttcg	tgtacgtggt	cggcggaggg	accaagctga	ccgtcctagg	t								351		
	<210>	37															
	<211>	120															
	<212>	БЕЛОК															
	<213>	Искусственная последовательность															
40	<220>																
	<223>	Описание искусственной последовательности: Синтетический															
		полипептид															
	<400>	37															
		Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
45	1				5					10					15		
		Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
					20					25					30		
		Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met

35 40 45  
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Ser Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 5 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Gln Pro Trp Thr Trp Tyr Ser Pro Tyr Asp Gln Trp Gly Gln  
 100 105 110  
 10 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120  
 <210> 38  
 <211> 117  
 <212> БЕЛОК  
 15 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 полипептид  
 <400> 38  
 20 Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys  
 20 25 30  
 Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Leu Met  
 25 35 40 45  
 Arg Val Asp Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro  
 50 55 60  
 Asp Arg Phe Ser Val Ser Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile  
 65 70 75 80  
 30 Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp  
 85 90 95  
 His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys  
 100 105 110  
 Leu Thr Val Leu Gly  
 35 115  
 <210> 39  
 <211> 360  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
 40 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 полинуклеотид  
 <400> 39  
 cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
 45 tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttagtagt agcaaactac 180  
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240  
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgccagccg 300

tggacttggg actctccgta cgatcagtg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 360  
 <210> 40  
 <211> 351  
 <212> ДНК  
 5 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 полинуклеотид  
 <400> 40  
 10 cagcctgtgc tgactcagcc accttctgca tcagcctccc tgggagcctc ggtcacactc 60  
 acctgcacccc tgagcagcgg ctacagtaat tataaagtgg actggtatca acagagacca 120  
 gggaagggcc cccggtttct gatgcgagta gacaccggtg ggattgtggg atccaagggg 180  
 gatggcatcc ctgatcgctt ctacagtctcg ggctcaggtc tgaatcggtg cctgaccatc 240  
 aagaacattc aggaagagga tgagagtgc taccactgtg gggcagacca tggcagtggtg 300  
 15 agcaacttcg tgtgggtgtt cggcggaggg accaagctga ccgtcctagg t 351  
 <210> 41  
 <211> 117  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 20 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 полипептид  
 <400> 41  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 25 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr  
 20 25 30  
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 30 Ser Ala Ile Thr Pro Gly Gly Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 35 85 90 95  
 Ala Arg Tyr Tyr Gly Tyr Met Ile Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115  
 40 <210> 42  
 <211> 113  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 45 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 полипептид  
 <400> 42  
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

	1	5	10	15												
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	His	Ser
		20				25					30					
	Asn	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Leu	Asp	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
5		35				40					45					
	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	Ser	Asn	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro
		50				55					60					
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70					75				80		
10	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ala
				85					90				95			
	Leu	Gln	Thr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
		100						105					110			
	Arg															
15	<210>	43														
	<211>	351														
	<212>	ДНК														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
20	<223>	Описание искусственной последовательности: Синтетический														
		полинуклеотид														
	<400>	43														
																60
																120
25																
																180
																240
																300
																351
	<210>	44														
30	<211>	339														
	<212>	ДНК														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<223>	Описание искусственной последовательности: Синтетический														
35		полинуклеотид														
	<400>	44														
																60
																120
																180
40																
																240
																300
																339
	<210>	45														
	<211>	118														
45	<212>	БЕЛОК														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<223>	Описание искусственной последовательности: Синтетический														

полипептид

<400> 45

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 5 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
 20 25 30  
 Tyr Val His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Asn Ala Gln Glu Phe  
 10 50 55 60  
 Gln Gly Arg Ile Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 15 Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110  
 Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 46

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 полипептид

<400> 46

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn  
 20 25 30  
 Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 35 Gly Ser Lys Ser Gly Ala Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Trp Leu Gln  
 65 70 75 80  
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu  
 85 90 95  
 Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly  
 40 100 105 110

<210> 47

<211> 354

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 полинуклеотид

<400> 47

	cagatgcagc tgggtgcagtc tgggggctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggtc	60
	tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctattatg tacactgggtt gcgacaggcc	120
	cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg atcaacccta acagtggcgg cacaacaat	180
	gcacaggagt ttcaaggcag gatcaccatg accagggaca cgtccatcaa cacagcctac	240
5	atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgctctcag	300
	tggggtggta cttacgatta ctgggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca	354
	<210> 48	
	<211> 333	
	<212> ДНК	
10	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический	
	полинуклеотид	
	<400> 48	
15	tcctatgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc	60
	tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta ccagcaggtc	120
	ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtccct	180
	gaccgattct ctggctccaa gtctggcgcc tcagcctccc tggccatcag ttggctccag	240
	tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tgggttgggtg	300
20	ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt	333
	<210> 49	
	<211> 117	
	<212> БЕЛОК	
	<213> Искусственная последовательность	
25	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический	
	полипептид	
	<400> 49	
	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	
30	1 5 10 15	
	Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asp Phe Thr Thr Tyr	
	20 25 30	
	Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met	
	35 40 45	
35	Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Val	
	50 55 60	
	Arg Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Asn Thr Ala Tyr	
	65 70 75 80	
	Leu Gln Trp Ser Ser Leu Glu Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys	
40	85 90 95	
	Ala Arg Met Trp Thr Phe Ser Gln Asp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu	
	100 105 110	
	Val Thr Val Ser Ser	
	115	
45	<210> 50	
	<211> 111	
	<212> БЕЛОК	
	<213> Искусственная последовательность	

&lt;220&gt;

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полипептид

&lt;400&gt; 50

5 Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
1 5 10 15  
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr  
20 25 30  
Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Phe Leu  
10 35 40 45  
Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60  
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln  
65 70 75 80  
15 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu  
85 90 95  
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly  
100 105 110

&lt;210&gt; 51

20 &lt;211&gt; 351

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полинуклеотид

25

&lt;400&gt; 51

gagggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc 60  
tcctgtaagg gttcttgata tgactttacc acctactgga tcgggtgggt gcgccagatg 120  
cccgggaagg gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180  
30 agcccgtccg tccgaggccg ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcaa caccgcctat 240  
ttgcagtgga gtagcctgga ggcctccgac accgcatgt attactgtgc gcgcatgtgg 300  
actttctctc aggatgggtg gggtaaggt actctgggtga ccgctctctc a 351

&lt;210&gt; 52

&lt;211&gt; 333

35 &lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полинуклеотид

40

&lt;400&gt; 52

caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60  
tcttggtctg gaagcagctc caacatcgga agttatactg taagctggta ccagcaactc 120  
ccaggaacgg cccccaatt cctcatctat tctaataatc agcgccctc aggggtccct 180  
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240  
45 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgct gcatgggatg acagcctgaa tggttatgtc 300  
ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

&lt;210&gt; 53

&lt;211&gt; 118

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

<400> 53

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr  
10 20 25 30  
Tyr Val Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met  
35 40 45  
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
15 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
20 100 105 110  
Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 54

<211> 105

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

<400> 54

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15  
Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Trp Tyr  
20 25 30  
35 Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Asp Ser  
35 40 45  
Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly  
50 55 60  
Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala  
40 65 70 75 80  
Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly  
85 90 95  
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly  
100 105

<210> 55

<211> 354

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность



&lt;220&gt;

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полинуклеотид

&lt;400&gt; 55

5	gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag atgaagaagc ctggggcctc actgaagctc	60
	tcttgcaagg cttctggata caccttcacg gactactatg tatactggat gcgacaggcc	120
	cctggacaag ggcttgagtc catgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat	180
	gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accaggggaca cgtccatcag cacagcctac	240
	atggagctga gcaggctgag atctgacgac accgccatgt attactgtgc gcgctcccag	300
10	cgtgacgggtt acatggatta ctgggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca	354

&lt;210&gt; 56

&lt;211&gt; 315

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

15 &lt;220&gt;

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полинуклеотид

&lt;400&gt; 56

	caatctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgcgtctc ctggacagtc gatcgccatc	60
20	tcttgcaactg gaaccagcag tgacgttggg tggatatcaac agcaccagc caaagccccc	120
	aaactcatga tttatgagga cagtaagcgg ccctcagggg tttctaactg cttctctggc	180
	tccaagtctg gcaacacggc ctccctgacc atctctgggc tccaggctga ggacgaggct	240
	gattattact gcagctcaaa tacaagaagc agcactttgg tgttcggcgg agggaccaag	300
	ctgaccgtcc taggt	315

25 &lt;210&gt; 57

&lt;211&gt; 118

&lt;212&gt; БЕЛОК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

30 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полипептид

&lt;400&gt; 57

	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
	1                    5                    10                    15	
35	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr	
	20                    25                    30	
	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met	
	35                    40                    45	
	Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe	
40	50                    55                    60	
	Gln Asp Arg Ile Thr Val Thr Arg Asp Thr Ser Ser Asn Thr Gly Tyr	
	65                    70                    75                    80	
	Met Glu Leu Thr Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
	85                    90                    95	
45	Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr	
	100                    105                    110	
	Leu Val Thr Val Ser Ser	
	115	

5

<400> 58

10

15

20

Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

<211> 354

<213> Искусственная последовательность

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид

caggtccagc	tggtacagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggata	caccttcacc	gactactata	tgcactgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaac	ggcttgagtg	gatgggatgg	atcaacccta	acagtggtg	cacaaactat	180
gcacagaagt	ttcaggacag	gatcacctg	accagggaca	cctccagcaa	cacaggctac	240
atggagctga	ccaggctgag	atctgacgac	acggccgtgt	attactgtgc	gcgctctccg	300
tactctggtg	ttctggataa	atgggggtcaa	ggtactctgg	tgaccgtctc	ctca	354

<211> 336

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полинуклеотид

 $\langle 400 \rangle$  60

cagtctgtgc	tgacgcagcc	gccctcagtg	tctggggccc	cagggcagag	ggtcaccatc	60
tctgcactg	ggagcagctc	caacatcggg	gcaggttttg	atgtacactg	gtaccagcag	120
cttcaggaa	cagcccccaa	actcctcatc	tatggtaaca	gcaatcggcc	ctcaggggtc	180
cctgaccgat	tctctggctc	caagtctggc	acctcagcct	ccctggccat	cactgggctc	240

caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtgggttat 300  
gtcttcggaa ctgggaccaa ggtcaccgtc ctaggt 336

<210> 61

<211> 120

5 <212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

10 <400> 61

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

15 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

20 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Arg Trp Glu Asp Ser Trp Gly Gln  
100 105 110

25 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 62

<211> 112

<212> БЕЛОК

30 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

<400> 62

35 Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn  
20 25 30

40 Tyr Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg  
65 70 75 80

45 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu  
85 90 95

Ser Ala Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly  
100 105 110

<210> 63  
 <211> 360  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
 5 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 полинуклеотид  
 <400> 63  
 cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
 10 tcctgcaagg ctctctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtac agcaaactac 180  
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctggt 300  
 tacggttctt accgttgga agattcttgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 360  
 15 <210> 64  
 <211> 336  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 20 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 полинуклеотид  
 <400> 64  
 caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60  
 tcttggtctg gaagcagctc caacatcgga agtaattacg tattctggta ccagcagctc 120  
 25 ccaggaacgg cccccaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtccct 180  
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240  
 tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tgcctcttat 300  
 gttttcggaa ctgggaccaaa gggtcaccgtc ctaggt 336  
 30 <210> 65  
 <211> 116  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 35 полипептид  
 <400> 65  
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr  
 40 20 25 30  
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60  
 45 Gln Gly His 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 Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100 105 110  
 Thr Val Ser Ser  
 115

5 <210> 66  
 <211> 111  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>

10 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 полипептид  
 <400> 66  
 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 15 Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser His  
 20 25 30  
 Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
 20 50 55 60  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln  
 65 70 75 80  
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu  
 85 90 95  
 25 Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly  
 100 105 110

<210> 67  
 <211> 348  
 <212> ДНК  
 30 <213> Искусственная последовательность  
 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 полинуклеотид  
 <400> 67  
 35 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60  
 tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180  
 agcccgctcct tccaaggcca cgtcaccatc tcagctgaca agtccatcag cactgcctac 240  
 ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gcgctactct 300  
 40 gggtcttttcg ataactgggg tcaagggtact ctggtgaccg tctcctca 348

<210> 68  
 <211> 333  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
 45 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 полинуклеотид  
 <400> 68

tcctatgagc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatg 60  
 tcttggttctg gaaccagctc caacatcgga agtcactctg taaactggta ccagcagctc 120  
 ccaggaacgg cccccaact cctcatctat actaataatc agcggccctc aggggtccct 180  
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tggcctccag 240  
 5 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg gcagcctgaa tggctctgga 300  
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333  
 <210> 69  
 <211> 21  
 <212> БЕЛОК  
 10 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 69  
 15 Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Glu Met Ala  
 20  
 <210> 70  
 20 <211> 63  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 25 олигонуклеотид  
 <400> 70  
 tctagagggtg gtggtggttag cggcggcggc ggctctgggtg gtggtggatc cctcgagatg 60  
 gcc 63  
 <210> 71  
 30 <211> 184  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 71  
 Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser  
 35 1 5 10 15  
 Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr  
 20 25 30  
 Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser  
 35 40 45  
 40 Val Lys Gly Thr Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu  
 50 55 60  
 Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile  
 65 70 75 80  
 Asn Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu  
 45 85 90 95  
 Leu Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu  
 100 105 110  
 Ile Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys

115 120 125  
 Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe  
 130 135 140  
 Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys  
 5 145 150 155 160  
 Thr Asn Asp Tyr Cys Lys Ser Leu Pro Ala Ala Leu Ser Ala Thr Glu  
 165 170 175  
 Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg  
 180  
 10 <210> 72  
 <211> 255  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 15 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 полипептид  
 <400> 72  
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Arg Gln  
 1 5 10 15  
 20 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly His Asn  
 20 25 30  
 Asp Val Ser Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45  
 Ile Tyr Phe Asp Asp Leu Leu Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser  
 25 50 55 60  
 Ala Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln  
 65 70 75 80  
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu  
 85 90 95  
 30 Asn Ala Phe Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser  
 100 105 110  
 Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 115 120 125  
 Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val  
 35 130 135 140  
 Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser  
 145 150 155 160  
 Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser  
 165 170 175  
 40 Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr  
 180 185 190  
 Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp  
 195 200 205  
 Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu  
 45 210 215 220  
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Tyr Gly  
 225 230 235 240  
 Tyr Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

	245	250	255
	<210> 73		
	<211> 255		
	<212> БЕЛОК		
5	<213> Искусственная последовательность		
	<220>		
	<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид		
	<400> 73		
10	Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Arg Gln		
	1	5	10
	Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn		
	20	25	30
	Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu		
15	35	40	45
	Ile Tyr Phe Asp Asp Leu Leu Ser Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser		
	50	55	60
	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln		
	65	70	75
20	Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu		
	85	90	95
	Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser		
	100	105	110
	Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
25	115	120	125
	Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val		
	130	135	140
	Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser		
	145	150	155
30	Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser		
	165	170	175
	Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr		
	180	185	190
	Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp		
35	195	200	205
	Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu		
	210	215	220
	Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Phe Ser Gly Ser Arg		
	225	230	235
40	Phe Tyr Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
	245	250	255
	<210> 74		
	<211> 254		
	<212> БЕЛОК		
45	<213> Искусственная последовательность		
	<220>		
	<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид		



&lt;400&gt; 74

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Thr Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Arg Val Thr Val Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn  
 5 20 25 30  
 Val Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Val  
 35 40 45  
 Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 10 Val Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg  
 65 70 75 80  
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu  
 85 90 95  
 Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser  
 15 100 105 110  
 Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 115 120 125  
 Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys  
 130 135 140  
 20 Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr  
 145 150 155 160  
 Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly  
 165 170 175  
 Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr  
 25 180 185 190  
 Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr  
 195 200 205  
 Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala  
 210 215 220  
 30 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Lys Ser Ile Val Ser Tyr  
 225 230 235 240  
 Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 245 250

&lt;210&gt; 75

&lt;211&gt; 251

&lt;212&gt; БЕЛОК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 полипептид

&lt;400&gt; 75

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Arg  
 45 20 25 30  
 Tyr Asp Val Gln Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45  
 Leu Ile Phe Gly Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

	50		55		60												
	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Thr	Gly	Leu	
	65					70					75					80	
	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr	Asp	Ser	Ser	
5					85					90					95		
	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	
					100					105					110		
	Ser	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
					115					120					125		
10	Ser	Leu	Glu	Met	Ala	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	
					130					135					140		
	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	
	145					150					155					160	
	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	
15					165						170					175	
	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Ser	
					180						185					190	
	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	
					195					200					205		
20	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	
					210						215				220		
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Gln	Trp	Gly	Gly	Val	Leu	Asp	Tyr	
	225					230					235					240	
	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
25					245						250						
	<210> 76																
	<211> 255																
	<212> БЕЛОК																
	<213> Искусственная последовательность																
30	<220>																
	<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид																
	<400> 76																
	Gln	Ala	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln	
35	1				5					10				15			
	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Ser	Asn	
					20					25				30			
	Thr	Val	Asn	Trp	Tyr	Arg	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	
					35					40				45			
40	Ile	Tyr	Ser	Asn	Asn	Gln	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	
					50					55				60			
	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	
	65					70					75					80	
	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Trp	Asp	Asp	Ser	Leu	
45					85						90				95		
	Asn	Gly	Val	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Ser	
					100					105				110			
	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	

	115		120		125												
	Leu	Glu	Met	Ala	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	
	130						135					140					
	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	
5	145					150					155					160	
	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	
					165					170					175		
	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Ile	Pro	Ile	Leu	Gly	Ile	Ala	Asn	Tyr	
					180				185					190			
10	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	
					195				200					205			
	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	
					210				215					220			
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Thr	Gly	Tyr	Glu	Ser	Trp	Gly	Ser	Tyr	Glu	
15	225					230					235					240	
	Val	Ile	Asp	Arg	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
					245					250					255		
	<210> 77																
	<211> 254																
20	<212> БЕЛОК																
	<213> Искусственная последовательность																
	<220>																
	<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид																
25	<400> 77																
	Leu	Pro	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln	
	1				5					10				15			
	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Arg	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Ser	Asn	
					20				25					30			
30	Ser	Val	Asn	Trp	Tyr	Arg	Gln	Leu	Pro	Gly	Ala	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	
					35				40					45			
	Ile	Tyr	Ser	Asn	Asn	Gln	Arg	Pro	Pro	Gly	Val	Pro	Val	Arg	Phe	Ser	
					50				55					60			
	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	
35	65					70				75						80	
	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Trp	Asp	Asp	Asn	Leu	
					85					90					95		
	Asn	Val	His	Tyr	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	
					100				105					110			
40	Ser	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
					115				120					125			
	Ser	Leu	Glu	Met	Ala	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	
					130				135					140			
	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	
45	145					150					155					160	
	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	
					165					170					175		
	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Arg	Ile	Ile	Pro	Ile	Leu	Gly	Ile	Ala	Asn	

180 185 190  
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser  
195 200 205  
5 Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr  
210 215 220  
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp  
225 230 235 240  
Ser Glu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
245 250  
10 <210> 78  
<211> 263  
<212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
15 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полипептид  
<400> 78  
Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala  
1 5 10 15  
20 Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys  
20 25 30  
Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met  
35 40 45  
Arg Val Gly Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro  
25 50 55 60  
Asp Arg Phe Ser Val Leu Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile  
65 70 75 80  
Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Gly Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp  
85 90 95  
30 His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys  
100 105 110  
Val Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
115 120 125  
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu  
35 130 135 140  
Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly Thr Leu Ser Leu Thr Cys  
145 150 155 160  
Gly Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val  
165 170 175  
40 Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His  
180 185 190  
Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile  
195 200 205  
Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val  
45 210 215 220  
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asp Asn Trp  
225 230 235 240  
Lys Thr Pro Thr Thr Lys Ile Asp Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly

245 250 255  
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
 260  
 <210> 79  
 5 <211> 247  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 10 полипептид  
 <400> 79  
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr  
 15 20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 20 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Arg Gly Gly  
 25 100 105 110  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met  
 115 120 125  
 Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly  
 130 135 140  
 30 Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly  
 145 150 155 160  
 Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp  
 165 170 175  
 Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys  
 35 180 185 190  
 Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala  
 195 200 205  
 Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
 210 215 220  
 40 Cys Ala Arg Ser Gln Trp Gly Ser Ser Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 225 230 235 240  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 245  
 <210> 80  
 45 <211> 257  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

<400> 80

```

5   Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala
    1           5           10           15
    Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Asn Asp Tyr Thr Asn Tyr Lys
        20           25           30
    Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met
        35           40           45
10  Arg Val Gly Pro Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro
    50           55           60
    Asp Arg Phe Ser Val Leu Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile
    65           70           75           80
    Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp
15  85           90           95
    His Gly Thr Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
        100           105           110
    Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115           120           125
20  Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu
    130           135           140
    Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys
    145           150           155           160
    Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg
25  165           170           175
    Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn
        180           185           190
    Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met
        195           200           205
30  Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu
    210           215           220
    Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Tyr His
    225           230           235           240
    Leu Tyr Gly Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
35  245           250           255
    Ser

```

<210> 81

<211> 258

<212> БЕЛОК

40 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

<400> 81

```

45  Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala
    1           5           10           15
    Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys
        20           25           30

```

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Leu Met  
35 40 45  
Arg Val Asp Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro  
50 55 60  
5 Asp Arg Phe Ser Val Ser Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile  
65 70 75 80  
Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp  
85 90 95  
His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys  
10 100 105 110  
Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
115 120 125  
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln  
130 135 140  
15 Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys  
145 150 155 160  
Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg  
165 170 175  
Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile  
20 180 185 190  
Phe Ser Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met  
195 200 205  
Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu  
210 215 220  
25 Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Pro Trp Thr  
225 230 235 240  
Trp Tyr Ser Pro Tyr Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
245 250 255  
Ser Ser  
30 <210> 82  
<211> 251  
<212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
35 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полипептид  
<400> 82  
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
1 5 10 15  
40 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser  
20 25 30  
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45  
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro  
45 50 55 60  
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
65 70 75 80  
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

				85					90					95					
				Leu	Gln	Thr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
				100					105					110					
				Arg	Ser	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
5				115					120					125					
				Gly	Ser	Leu	Glu	Met	Ala	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Thr	Gly	Gly	Gly
				130					135					140					
				Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly
				145					150					155					160
10				Phe	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr	Ala	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly
				165					170					175					
				Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Ala	Ile	Thr	Pro	Gly	Gly	Asp	Arg	Thr
				180					185					190					
				Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn
15				195					200					205					
				Ser	Arg	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp
				210					215					220					
				Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Tyr	Tyr	Gly	Tyr	Met	Ile	Asp	Met
				225					230					235					240
20				Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
				245					250										
				<210>	83														
				<211>	250														
				<212>	БЕЛОК														
25				<213>	Искусственная последовательность														
				<220>															
				<223>	Описание искусственной последовательности: Синтетический														
					полипептид														
				<400>	83														
30				Ser	Tyr	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln
				1			5					10					15		
				Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Ser	Asn
				20							25				30				
				Thr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Val	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
35				35					40					45					
				Ile	Tyr	Ser	Asn	Asn	Gln	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
				50					55					60					
				Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Ala	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Trp	Leu	Gln
				65					70				75						80
40				Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Trp	Asp	Asp	Ser	Leu
				85								90					95		
				Asn	Gly	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Ser
				100								105					110		
				Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
45				115								120					125		
				Leu	Glu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys
				130								135					140		
				Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr



## RU 2 766 094 C2

5	145	150								155				160			
	Phe	Thr	Gly	Tyr	Tyr	Val	His	Trp	Leu	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	
					165				170				175				
	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Asn	
					180				185				190				
10	Ala	Gln	Glu	Phe	Gln	Gly	Arg	Ile	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	
					195				200				205				
	Asn	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	
					210				215				220				
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Gln	Trp	Gly	Gly	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Trp	
15	225	230								235				240			
	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
					245				250								
	<210> 84																
	<211> 249																
20	<212> БЕЛОК																
	<213> Искусственная последовательность																
	<220>																
	<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический																
	полипептид																
25	<400> 84																
	Gln	Ala	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln	
	1	5				10				15							
	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Ser	Tyr	
					20				25				30				
30	Thr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Phe	Leu	
					35				40				45				
	Ile	Tyr	Ser	Asn	Asn	Gln	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	
					50				55				60				
	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	
35	65	70								75				80			
	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Trp	Asp	Asp	Ser	Leu	
					85				90				95				
	Asn	Gly	Tyr	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Ser	
					100				105				110				
40	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	
					115				120				125				
	Leu	Glu	Met	Ala	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	
					130				135				140				
	Lys	Pro	Gly	Glu	Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Asp	
45	145	150								155				160			
	Phe	Thr	Thr	Tyr	Trp	Ile	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	
					165				170				175				
	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Ile	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Ser	Asp	Thr	Arg	Tyr	
					180				185				190				
50	Ser	Pro	Ser	Val	Arg	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	
					195				200				205				
	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Glu	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	

210 215 220  
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Met Trp Thr Phe Ser Gln Asp Gly Trp Gly  
225 230 235 240  
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
5 245  
<210> 85  
<211> 244  
<212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
10 <220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полипептид  
<400> 85  
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln  
15 1 5 10 15  
Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Trp Tyr  
20 20 25 30  
Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Asp Ser  
35 40 45  
20 Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly  
50 55 60  
Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala  
65 70 75 80  
Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly  
25 85 90 95  
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser  
100 105 110  
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val  
115 120 125  
30 Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Ala Ser Leu  
130 135 140  
Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr Val  
145 150 155 160  
Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met Gly Trp  
35 165 170 175  
Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly  
180 185 190  
Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu  
195 200 205  
40 Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg  
210 215 220  
Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
225 230 235 240  
Thr Val Ser Ser  
45 <210> 86  
<211> 251  
<212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полипептид

&lt;400&gt; 86

```

5  Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
   1           5           10           15
   Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
       20           25           30
   Phe Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
10      35           40           45
   Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
       50           55           60
   Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
   65           70           75           80
15  Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
       85           90           95
   Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
       100          105          110
   Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20      115          120          125
   Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
       130          135          140
   Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
   145          150          155          160
25  Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
       165          170          175
   Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
       180          185          190
   Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Asp Arg Ile Thr Val Thr Arg Asp Thr Ser
30      195          200          205
   Ser Asn Thr Gly Tyr Met Glu Leu Thr Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
       210          215          220
   Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys
   225          230          235          240
35  Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
       245          250

```

&lt;210&gt; 87

&lt;211&gt; 253

&lt;212&gt; БЕЛОК

40 <213> Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
полипептид

&lt;400&gt; 87

```

45  Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
   1           5           10           15
   Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
       20           25           30

```

Tyr Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 5 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg  
 65 70 75 80  
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu  
 85 90 95  
 Ser Ala Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly  
 10 100 105 110  
 Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
 115 120 125  
 Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val  
 130 135 140  
 15 Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly  
 145 150 155 160  
 Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln  
 165 170 175  
 Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn  
 20 180 185 190  
 Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser  
 195 200 205  
 Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr  
 210 215 220  
 25 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Arg Trp Glu  
 225 230 235 240  
 Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 245 250  
 <210> 88  
 30 <211> 248  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 35 полипептид  
 <400> 88  
 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser His  
 40 20 25 30  
 Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 45 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln  
 65 70 75 80  
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu  
 85 90 95

Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser  
100 105 110  
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
115 120 125  
5 Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys  
130 135 140  
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser  
145 150 155 160  
Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly  
10 165 170 175  
Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr  
180 185 190  
Ser Pro Ser Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile  
195 200 205  
15 Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala  
210 215 220  
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn Trp Gly Gln  
225 230 235 240  
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
20 245  
<210> 89  
<211> 9  
<212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
25 <220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
пептид  
<400> 89  
Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn  
30 1 5  
<210> 90  
<211> 7  
<212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
35 <220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
пептид  
<400> 90  
Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn  
40 1 5  
<210> 91  
<211> 13  
<212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
45 <220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
пептид  
<400> 91

Ala Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Tyr Gly Tyr Ser Asp Val  
1 5 10  
<210> 92  
<211> 8  
5 <212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
пептид  
10 <400> 92  
Ser Ser Asn Ile Gly His Asn Asp  
1 5  
<210> 93  
<211> 3  
15 <212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
пептид  
20 <400> 93  
Phe Asp Asp  
1  
<210> 94  
<211> 11  
25 <212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
пептид  
30 <400> 94  
Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Asn Ala Phe Val  
1 5 10  
<210> 95  
<211> 9  
35 <212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
пептид  
40 <400> 95  
Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn  
1 5  
<210> 96  
<211> 7  
45 <212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид  
 <400> 96  
 Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn  
 1 5  
 5 <210> 97  
 <211> 13  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 10 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 97  
 Ala Arg Tyr Gly Phe Ser Gly Ser Arg Phe Tyr Asp Thr  
 1 5 10  
 15 <210> 98  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 20 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 98  
 Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala  
 1 5  
 25 <210> 99  
 <211> 3  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 30 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 99  
 Phe Asp Asp  
 1  
 35 <210> 100  
 <211> 11  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 40 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 100  
 Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val  
 1 5 10  
 45 <210> 101  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 101  
 5 Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala  
 1 5  
 <210> 102  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 10 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 102  
 15 Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala  
 1 5  
 <210> 103  
 <211> 15  
 <212> БЕЛОК  
 20 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 103  
 25 Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Lys Ser Ile Val Ser Tyr Met Asp Tyr  
 1 5 10 15  
 <210> 104  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 30 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 104  
 35 Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Val  
 1 5  
 <210> 105  
 <211> 3  
 <212> БЕЛОК  
 40 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 105  
 45 Arg Asn Asn  
 1  
 <210> 106  
 <211> 11



<212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 5 пептид  
 <400> 106  
 Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val  
 1 5 10  
 <210> 107  
 10 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 15 пептид  
 <400> 107  
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr  
 1 5  
 <210> 108  
 20 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 25 пептид  
 <400> 108  
 Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr  
 1 5  
 <210> 109  
 30 <211> 11  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 35 пептид  
 <400> 109  
 Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Val Leu Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 110  
 40 <211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 45 пептид  
 <400> 110  
 Ser Ser Asn Ile Gly Ala Arg Tyr Asp  
 1 5

<210> 111  
 <211> 3  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 5 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 111  
 Gly Asn Asn  
 10 1  
 <210> 112  
 <211> 11  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 15 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 112  
 Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val  
 20 1 5 10  
 <210> 113  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 25 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 113  
 Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala  
 30 1 5  
 <210> 114  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 35 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 114  
 Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala  
 40 1 5  
 <210> 115  
 <211> 16  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 45 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 115

Ala Arg Thr Gly Tyr Glu Ser Trp Gly Ser Tyr Glu Val Ile Asp Arg  
1 5 10 15  
<210> 116  
<211> 8  
5 <212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
пептид  
10 <400> 116  
Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr  
1 5  
<210> 117  
<211> 3  
15 <212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
пептид  
20 <400> 117  
Ser Asn Asn  
1  
<210> 118  
<211> 11  
25 <212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
пептид  
30 <400> 118  
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val Val  
1 5 10  
<210> 119  
<211> 8  
35 <212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
пептид  
40 <400> 119  
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala  
1 5  
<210> 120  
<211> 8  
45 <212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид  
 <400> 120  
 Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala  
 1 5  
 5 <210> 121  
 <211> 14  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 10 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 121  
 Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp Ser Glu Asp  
 1 5 10  
 15 <210> 122  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 20 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 122  
 Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Ser  
 1 5  
 25 <210> 123  
 <211> 3  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 30 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 123  
 Ser Asn Asn  
 1  
 35 <210> 124  
 <211> 12  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 40 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 124  
 Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu Asn Val His Tyr Val  
 1 5 10  
 45 <210> 125  
 <211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 125  
 5 Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Trp  
 1 5  
 <210> 126  
 <211> 7  
 <212> БЕЛОК  
 10 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 126  
 15 Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr  
 1 5  
 <210> 127  
 <211> 18  
 <212> БЕЛОК  
 20 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 127  
 25 Ala Arg Arg Asp Asn Trp Lys Thr Pro Thr Thr Lys Ile Asp Gly Phe  
 1 5 10 15  
 Asp Ile  
 <210> 128  
 <211> 7  
 30 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 35 <400> 128  
 Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys  
 1 5  
 <210> 129  
 <211> 8  
 40 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 45 <400> 129  
 Val Gly Thr Gly Gly Ile Val Gly  
 1 5  
 <210> 130

<211> 13  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 5 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 130  
 Gly Ala Asp His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val  
 1 5 10  
 10 <210> 131  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 15 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 131  
 Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr  
 1 5  
 20 <210> 132  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 25 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 132  
 Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr  
 1 5  
 30 <210> 133  
 <211> 11  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 35 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 133  
 Ala Arg Ser Gln Trp Gly Ser Ser Trp Asp Tyr  
 1 5 10  
 40 <210> 134  
 <211> 6  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 45 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 134  
 Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5  
 <210> 135  
 <211> 3  
 <212> БЕЛОК  
 5 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 135  
 10 Ala Ala Ser  
 1  
 <210> 136  
 <211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 15 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 136  
 20 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr  
 1 5  
 <210> 137  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 25 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 137  
 30 Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr  
 1 5  
 <210> 138  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 35 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 138  
 40 Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr  
 1 5  
 <210> 139  
 <211> 12  
 <212> БЕЛОК  
 45 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид

<400> 139  
 Ala Arg Ser Ser Tyr His Leu Tyr Gly Tyr Asp Ser  
 1 5 10  
 <210> 140  
 5 <211> 7  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 10 пептид  
 <400> 140  
 Asn Asp Tyr Thr Asn Tyr Lys  
 1 5  
 <210> 141  
 15 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 20 пептид  
 <400> 141  
 Val Gly Pro Gly Gly Ile Val Gly  
 1 5  
 <210> 142  
 25 <211> 13  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 30 пептид  
 <400> 142  
 Gly Ala Asp His Gly Thr Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val  
 1 5 10  
 <210> 143  
 35 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 40 пептид  
 <400> 143  
 Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala  
 1 5  
 <210> 144  
 45 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>



<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 144  
 Ile Ile Pro Ile Phe Ser Thr Ala  
 5 1 5  
 <210> 145  
 <211> 13  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 10 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 145  
 Ala Arg Gln Pro Trp Thr Trp Tyr Ser Pro Tyr Asp Gln  
 15 1 5 10  
 <210> 146  
 <211> 7  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 20 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 146  
 Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys  
 25 1 5  
 <210> 147  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 30 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 147  
 Val Asp Thr Gly Gly Ile Val Gly  
 35 1 5  
 <210> 148  
 <211> 13  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 40 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 148  
 Gly Ala Asp His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Trp Val  
 45 1 5 10  
 <210> 149  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 5 <400> 149  
 Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala  
 1 5  
 <210> 150  
 <211> 8  
 10 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 15 <400> 150  
 Ile Thr Pro Gly Gly Asp Arg Thr  
 1 5  
 <210> 151  
 <211> 10  
 20 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 25 <400> 151  
 Ala Arg Tyr Tyr Gly Tyr Met Ile Asp Met  
 1 5 10  
 <210> 152  
 <211> 11  
 30 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 35 <400> 152  
 Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr  
 1 5 10  
 <210> 153  
 <211> 3  
 40 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 45 <400> 153  
 Leu Gly Ser  
 1  
 <210> 154

<211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 5 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 154  
 Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr  
 1 5  
 10 <210> 155  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 15 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 155  
 Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr  
 1 5  
 20 <210> 156  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 25 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 156  
 Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr  
 1 5  
 30 <210> 157  
 <211> 11  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 35 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 157  
 Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Thr Tyr Asp Tyr  
 1 5 10  
 40 <210> 158  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 45 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 158  
 Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr

1 5  
 <210> 159  
 <211> 3  
 <212> БЕЛОК  
 5 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 159  
 10 Ser Asn Asn  
 1  
 <210> 160  
 <211> 11  
 <212> БЕЛОК  
 15 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 160  
 20 Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val  
 1 5 10  
 <210> 161  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 25 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 161  
 30 Gly Tyr Asp Phe Thr Thr Tyr Trp  
 1 5  
 <210> 162  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 35 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 162  
 40 Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr  
 1 5  
 <210> 163  
 <211> 10  
 <212> БЕЛОК  
 45 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид

<400> 163  
 Ala Arg Met Trp Thr Phe Ser Gln Asp Gly  
 1 5 10  
 <210> 164  
 5 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 10 пептид  
 <400> 164  
 Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Thr  
 1 5  
 <210> 165  
 15 <211> 3  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 20 пептид  
 <400> 165  
 Ser Asn Asn  
 1  
 <210> 166  
 25 <211> 11  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 30 пептид  
 <400> 166  
 Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val  
 1 5 10  
 <210> 167  
 35 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 40 пептид  
 <400> 167  
 Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr  
 1 5  
 <210> 168  
 45 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 168  
 Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr  
 5 1 5  
 <210> 169  
 <211> 11  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 10 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 169  
 Ala Arg Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr  
 15 1 5 10  
 <210> 170  
 <211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 20 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 170  
 Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp  
 25 1 5  
 <210> 171  
 <211> 3  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 30 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 171  
 Glu Asp Ser  
 35 1  
 <210> 172  
 <211> 10  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 40 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 172  
 Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val  
 45 1 5 10  
 <210> 173  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 5 <400> 173  
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr  
 1 5  
 <210> 174  
 <211> 8  
 10 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 15 <400> 174  
 Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr  
 1 5  
 <210> 175  
 <211> 11  
 20 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 25 <400> 175  
 Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys  
 1 5 10  
 <210> 176  
 <211> 9  
 30 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 35 <400> 176  
 Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Phe Asp  
 1 5  
 <210> 177  
 <211> 3  
 40 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 45 <400> 177  
 Gly Asn Ser  
 1  
 <210> 178

<211> 11  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 5 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 178  
 Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val  
 1 5 10  
 10 <210> 179  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 15 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 179  
 Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala  
 1 5  
 20 <210> 180  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 25 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 180  
 Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala  
 1 5  
 30 <210> 181  
 <211> 13  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 35 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 181  
 Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Arg Trp Glu Asp Ser  
 1 5 10  
 40 <210> 182  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 45 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 182  
 Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr



1 5  
 <210> 183  
 <211> 3  
 <212> БЕЛОК  
 5 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 183  
 10 Ser Asn Asn  
 1  
 <210> 184  
 <211> 12  
 <212> БЕЛОК  
 15 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 184  
 20 Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ala Ser Tyr Val  
 1 5 10  
 <210> 185  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 25 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 185  
 30 Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp  
 1 5  
 <210> 186  
 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 35 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 186  
 40 Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr  
 1 5  
 <210> 187  
 <211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 45 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид

<400> 187  
 Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn  
 1 5  
 <210> 188  
 5 <211> 8  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 10 пептид  
 <400> 188  
 Ser Ser Asn Ile Gly Ser His Ser  
 1 5  
 <210> 189  
 15 <211> 3  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 20 пептид  
 <400> 189  
 Thr Asn Asn  
 1  
 <210> 190  
 25 <211> 11  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 30 пептид  
 <400> 190  
 Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Asn Gly Leu Val  
 1 5 10  
 <210> 191  
 35 <211> 15  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 40 пептид  
 <400> 191  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 1 5 10 15  
 <210> 192  
 45 <211> 45  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 олигонуклеотид  
 <400> 192  
 ggtggagggtg gatcagggtgg aggtgggatct ggtggagggtg gatct  
 5 <210> 193  
 <211> 5  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 10 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 193  
 Gly Gly Gly Gly Ser  
 1 5  
 15 <210> 194  
 <211> 7  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 20 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 194  
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser  
 1 5  
 25 <210> 195  
 <211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 30 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 195  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 1 5  
 35 <210> 196  
 <211> 10  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 40 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 196  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 1 5 10  
 45 <210> 197  
 <211> 18  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид  
 <400> 197  
 5 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Gly Ser  
 <210> 198  
 <211> 20  
 10 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид  
 15 <400> 198  
 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  
 20 <210> 199  
 <211> 25  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 25 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид  
 <400> 199  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15  
 30 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 20 25  
 <210> 200  
 <211> 30  
 <212> БЕЛОК  
 35 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид  
 <400> 200  
 40 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 Gly Gly Gly Gly Ser  
 20 25 30  
 <210> 201  
 45 <211> 35  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

<400> 201

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

5 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser

35

10 <210> 202

<211> 15

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

15 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид

<400> 202

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10 15

20 <210> 203

<211> 24

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

25 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид

<400> 203

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

1 5 10 15

30 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

20

<210> 204

<211> 62

<212> БЕЛОК

35 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический полипептид

<400> 204

40 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

45 35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

50 55 60

<210> 205

<211> 6  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 5 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 205  
 Gly Ser Gly Ser Gly Ser  
 1 5  
 10 <210> 206  
 <211> 3  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 15 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 206  
 Ala Ala Ala  
 1  
 20 <210> 207  
 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 25 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 207  
 Ser Gly Ser Gly Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr  
 1 5 10 15  
 30 Phe Asp Ser  
 <210> 208  
 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 35 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 208  
 Ser Gly Ser Gly Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe  
 40 1 5 10 15  
 Asp Ser Leu  
 <210> 209  
 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 45 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид

<400> 209  
 Ser Gly Ser Gly Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Leu  
 5 <210> 210  
 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 10 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 210  
 Ser Gly Ser Gly Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser  
 1 5 10 15  
 15 Leu Leu His  
 <210> 211  
 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 20 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 211  
 Ser Gly Ser Gly Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu  
 25 1 5 10 15  
 Leu His Ala  
 <210> 212  
 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 30 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 212  
 35 Ser Gly Ser Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu  
 1 5 10 15  
 His Ala Cys  
 <210> 213  
 <211> 19  
 40 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 45 <400> 213  
 Ser Gly Ser Gly Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His  
 1 5 10 15  
 Ala Cys Ile

<210> 214  
 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 5 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 214  
 Ser Gly Ser Gly Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala  
 10 1 5 10 15  
 Cys Ile Pro  
 <210> 215  
 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 15 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 215  
 20 Ser Gly Ser Gly Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys  
 1 5 10 15  
 Ile Pro Cys  
 <210> 216  
 <211> 19  
 25 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 30 <400> 216  
 Ser Gly Ser Gly Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile  
 1 5 10 15  
 Pro Cys Gln  
 <210> 217  
 35 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 40 пептид  
 <400> 217  
 Ser Gly Ser Gly Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro  
 1 5 10 15  
 Cys Gln Leu  
 45 <210> 218  
 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность



<220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 218  
 5 Ser Gly Ser Gly Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys  
 1 5 10 15  
 Gln Leu Arg  
 <210> 219  
 <211> 19  
 10 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 15 <400> 219  
 Ser Gly Ser Gly Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln  
 1 5 10 15  
 Leu Arg Cys  
 <210> 220  
 20 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 25 <400> 220  
 Ser Gly Ser Gly Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu  
 1 5 10 15  
 Arg Cys Ser  
 30 <210> 221  
 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 35 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 221  
 Ser Gly Ser Gly Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg  
 1 5 10 15  
 40 Cys Ser Ser  
 <210> 222  
 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 45 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 222

Ser Gly Ser Gly Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys  
1 5 10 15  
Ser Ser Asn  
<210> 223  
5 <211> 19  
<212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
10 пептид  
<400> 223  
Ser Gly Ser Gly Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser  
1 5 10 15  
Ser Asn Thr  
15 <210> 224  
<211> 19  
<212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
20 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
пептид  
<400> 224  
Ser Gly Ser Gly His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser  
1 5 10 15  
25 Asn Thr Pro  
<210> 225  
<211> 19  
<212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
30 <220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
пептид  
<400> 225  
Ser Gly Ser Gly Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn  
35 1 5 10 15  
Thr Pro Pro  
<210> 226  
<211> 19  
<212> БЕЛОК  
40 <213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
пептид  
<400> 226  
45 Ser Gly Ser Gly Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr  
1 5 10 15  
Pro Pro Leu  
<210> 227

<211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 5 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 227  
 Ser Gly Ser Gly Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro  
 1 5 10 15  
 10 Pro Leu Thr  
 <210> 228  
 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 15 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 228  
 Ser Gly Ser Gly Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro  
 20 1 5 10 15  
 Leu Thr Cys  
 <210> 229  
 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 25 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 229  
 30 Ser Gly Ser Gly Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu  
 1 5 10 15  
 Thr Cys Gln  
 <210> 230  
 <211> 19  
 35 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 40 <400> 230  
 Ser Gly Ser Gly Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr  
 1 5 10 15  
 Cys Gln Arg  
 <210> 231  
 45 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид  
 <400> 231  
 Ser Gly Ser Gly Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys  
 5 1 5 10 15  
 Gln Arg Tyr  
 <210> 232  
 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 10 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид  
 <400> 232  
 15 Ser Gly Ser Gly Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln  
 1 5 10 15  
 Arg Tyr Cys  
 <210> 233  
 <211> 19  
 20 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид  
 25 <400> 233  
 Ser Gly Ser Gly Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg  
 1 5 10 15  
 Tyr Cys Asn  
 <210> 234  
 30 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид  
 35 <400> 234  
 Ser Gly Ser Gly Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr  
 1 5 10 15  
 Cys Asn Ala  
 40 <210> 235  
 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 45 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид  
 <400> 235  
 Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys

	1	5	10	15
	Asn Ala Ser			
	<210> 236			
	<211> 19			
5	<212> БЕЛОК			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
	<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид			
10	<400> 236			
	Ser Gly Ser Gly Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn			
	1	5	10	15
	Ala Ser Val			
	<210> 237			
15	<211> 19			
	<212> БЕЛОК			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
	<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид			
20	<400> 237			
	Ser Gly Ser Gly Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala			
	1	5	10	15
	Ser Val Thr			
25	<210> 238			
	<211> 19			
	<212> БЕЛОК			
	<213> Искусственная последовательность			
	<220>			
30	<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид			
	<400> 238			
	Ser Gly Ser Gly Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser			
	1	5	10	15
35	Val Thr Asn			
	<210> 239			
	<211> 19			
	<212> БЕЛОК			
	<213> Искусственная последовательность			
40	<220>			
	<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический пептид			
	<400> 239			
	Ser Gly Ser Gly Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val			
45	1	5	10	15
	Thr Asn Ser			
	<210> 240			
	<211> 19			

<212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 5 пептид  
 <400> 240  
 Ser Gly Ser Gly Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr  
 1 5 10 15  
 Asn Ser Val  
 10 <210> 241  
 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 15 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 241  
 Ser Gly Ser Gly Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys  
 20 <210> 242  
 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 25 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 242  
 Ser Gly Ser Gly Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser  
 30 1 5 10 15  
 Val Lys Gly  
 <210> 243  
 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 35 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 243  
 40 Ser Gly Ser Gly Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val  
 1 5 10 15  
 Lys Gly Thr  
 <210> 244  
 <211> 19  
 45 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический

пептид  
 <400> 244  
 Ser Gly Ser Gly Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val Lys  
 1 5 10 15  
 5 Gly Thr Asn  
 <210> 245  
 <211> 19  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 10 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 245  
 Ser Gly Ser Gly Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val Lys Gly  
 15 1 5 10 15  
 Thr Asn Ala  
 <210> 246  
 <211> 25  
 <212> БЕЛОК  
 20 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 пептид  
 <400> 246  
 25 Thr Ser Gly Gln Ala Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr  
 1 5 10 15  
 Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser  
 20 25  
 <210> 247  
 30 <211> 75  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 35 олигонуклеотид  
 <400> 247  
 actagtggcc aggccggcca gcaccatcac catcaccatg gcgcataccc gtacgacgtt 60  
 ccggactacg cttct 75  
 <210> 248  
 40 <211> 4  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический  
 45 пептид  
 <400> 248  
 Ser Gly Ser Gly  
 1

<210> 249

<211> 53

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

5 <400> 249

Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu

1 5 10 15

Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro

20 25 30

10 Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val

35 40 45

Lys Gly Thr Asn Ala

50

### (57) Формула изобретения

15

1. Антитело против антигена созреваия В-клеток (BCMA), или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

(а) варибельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности варибельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 65, и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности варибельной области легкой цепи SEQ ID NO: 66;

20

(b) варибельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности варибельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 53, и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности варибельной области легкой цепи SEQ ID NO: 54;

25

(с) варибельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности варибельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 21, и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности варибельной области легкой цепи SEQ ID NO: 22;

30

(d) варибельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности варибельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 57, и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности варибельной области легкой цепи SEQ ID NO: 58; или

(е) варибельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности варибельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 61, и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности варибельной области легкой цепи SEQ ID NO: 62.

35

2. Антитело против антигена созреваия В-клеток (BCMA), или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

(а) варибельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185, CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 186, и CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 187; и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, и CDR3, содержащую аминокислотную последовательность 190;

45

(b) варибельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167, CDR2, содержащую



аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, и CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171, и CDR3, содержащую аминокислотную последовательность 172;

(с) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, и CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122, CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123, и CDR3, содержащую аминокислотную последовательность 124;

(d) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173, CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, и CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176, CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177, и CDR3, содержащую аминокислотную последовательность 178; или

(е) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179, CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, и CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 181; и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183, и CDR3, содержащую аминокислотную последовательность 184.

3. Анти-BCMA антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по п.1 или 2, где:

(а) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 65;

(b) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 53;

(с) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 21;

(d) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 57; или

(е) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 61.

4. Анти-BCMA антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из пп.1-3, где:

(а) вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 66;

(b) вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность,

которая по меньшей мере на около 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 54;

(с) вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 22;

(d) вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 58; или

(е) вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 62.

5. Анти-BCMA антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из пп.1-4, где:

(а) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65 и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66;

(b) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54;

(с) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21 и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22;

(d) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57 и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; или

(е) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61 и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

6. Анти-BCMA антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из пп.1-5, где антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, связывается с BCMA человека, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71.

7. Анти-BCMA антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из пп.1-6, где антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, связывается с BCMA человека с константой диссоциации ( $K_D$ ) от примерно  $1 \times 10^{-9}$  М до примерно  $1 \times 10^{-8}$  М.

8. Анти-BCMA антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из пп.1-7, где антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит каркасную область вариабельной области человека.

9. Анти-BCMA антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из пп.1-8, который является полностью человеческим антителом, или его антигенсвязывающим фрагментом.

10. Анти-BCMA антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из пп.1-8, которое представляет собой химерное или гуманизированное антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент.

11. Анти-BCMA антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из пп.1-10, где антигенсвязывающий фрагмент антитела представляет собой антигенсвязывающий фрагмент (Fab), Fab', F(ab')<sub>2</sub>, вариабельный фрагмент (Fv) или одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv).

12. Анти-BCMA антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из пп.1-11, где антигенсвязывающий фрагмент представляет собой scFv, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87 или SEQ ID NO: 88.

5 13. Композиция для лечения злокачественной опухоли, связанной с экспрессией антигена созреваия В-клеток (BCMA), содержащая эффективное количество анти-BCMA антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, по любому из пп.1-12 и фармацевтически приемлемый носитель.

10 14. Иммуноконъюгат для лечения злокачественной опухоли, связанной с экспрессией антигена созреваия В-клеток (BCMA), содержащий анти-BCMA антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из пп.1-12, связанное с терапевтическим средством.

15 15. Иммуноконъюгат по п.14, где указанное терапевтическое средство представляет собой лекарственное средство, цитотоксин или радиоактивный изотоп.

16. Композиция для лечения злокачественной опухоли, связанной с экспрессией антигена созреваия В-клеток (BCMA), содержащая эффективное количество иммуноконъюгата по п.14 или 15 и фармацевтически приемлемый носитель.

17. Биспецифическая молекула для лечения злокачественной опухоли, связанной с экспрессией антигена созреваия В-клеток (BCMA), содержащая анти-BCMA антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из пп.1-12, связанное со второй функциональной частью, где

вторая функциональная часть выбрана из группы, состоящей из антитела, фрагмента антитела, пептида и связывающегося миметика, и

25 вторая функциональная часть обладает специфичностью связывания с иммунной клеткой.

18. Биспецифическая молекула п.17, где вторая функциональная часть специфично связывается с CD3.

19. Композиция для лечения опухоли, связанной с экспрессией антигена созреваия В-клеток (BCMA), содержащая эффективное количество биспецифической молекулы по п.17 или 18 и фармацевтически приемлемый носитель.

20. Молекула нуклеиновой кислоты, которая кодирует анти-BCMA антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-12.

21. Вектор экспрессии, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п.20.

22. Клетка-хозяин для экспрессии антитела против антигена созреваия В-клеток (BCMA), или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащая вектор экспрессии по п.21.

23. Способ детекции антигена созреваия В-клетки (BCMA) в цельной клетке или ткани, включающий:

40 приведение клетки или ткани в контакт с анти-BCMA антителом, или его антигенсвязывающим фрагментом, по любому из пп.1-12, где антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит обнаруживаемую метку; и

определение количества меченого антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, связанного с клеткой или тканью, путем измерения количества обнаруживаемой метки, связанной с клеткой или тканью, где количество связанного антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, указывает на количество BCMA в клетке или ткани.

24. Способ лечения опухоли, связанной с экспрессией антигена созреваия В-клеток (BCMA), у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества анти-BCMA антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, по любому из пп.1-12.

25. Способ по п.24, где опухоль выбрана из группы, состоящей из множественной миеломы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, хронического лимфолейкоза (CLL), глиобластомы и макроглобулинемии Вальденстрема.

26. Способ по п.25, где опухолью является множественная миелома.

5 27. Способ по любому из пп.24-26, где пациентом является человек.

28. Применение анти-BCMA антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, по любому из пп.1-12 для получения лекарственного средства для лечения опухоли, связанной с экспрессией антигена созревания В-клеток (BCMA), у пациента.

10 29. Применение п.28, где опухоль выбрана из группы, состоящей из множественной миеломы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, хронического лимфолейкоза (CLL), глиобластомы и макроглобулинемии Вальденстрема.

30. Применение по п.29, где опухолью является множественная миелома.

31. Применение по любому из пп.28-30, где пациентом является человек.

15 32. Набор для лечения опухоли, связанной с экспрессией антигена созревания В-клеток (BCMA), содержащий анти-BCMA антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из пп.1-12 и письменные инструкции по применению антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, для лечения индивида с опухолью.

20

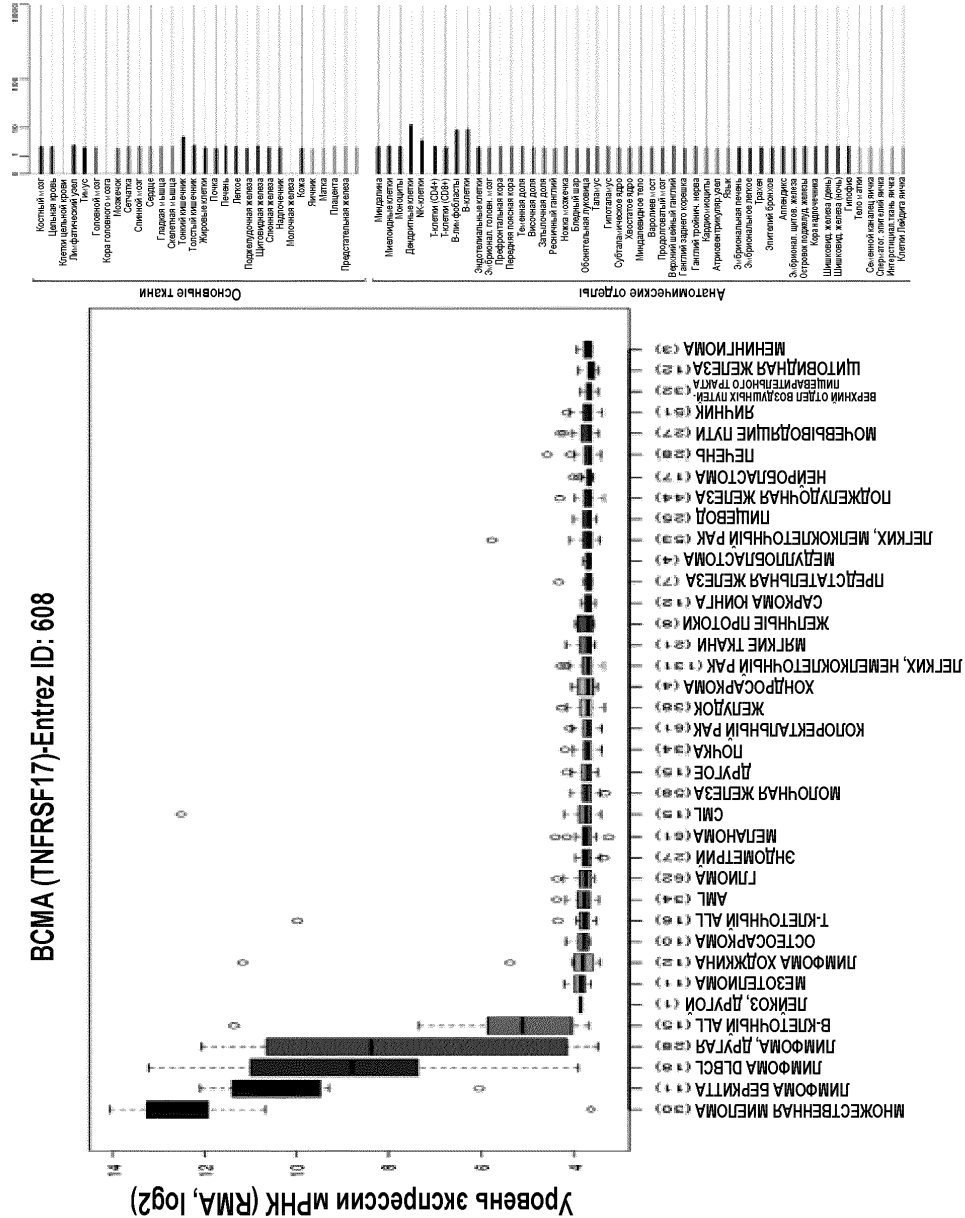
25

30

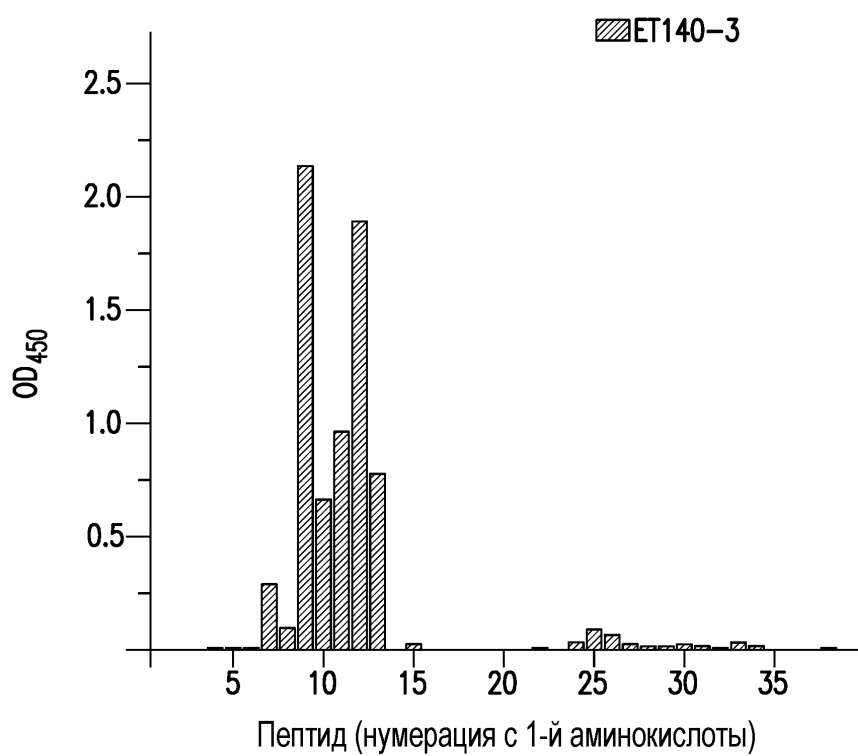
35

40

45



2/10

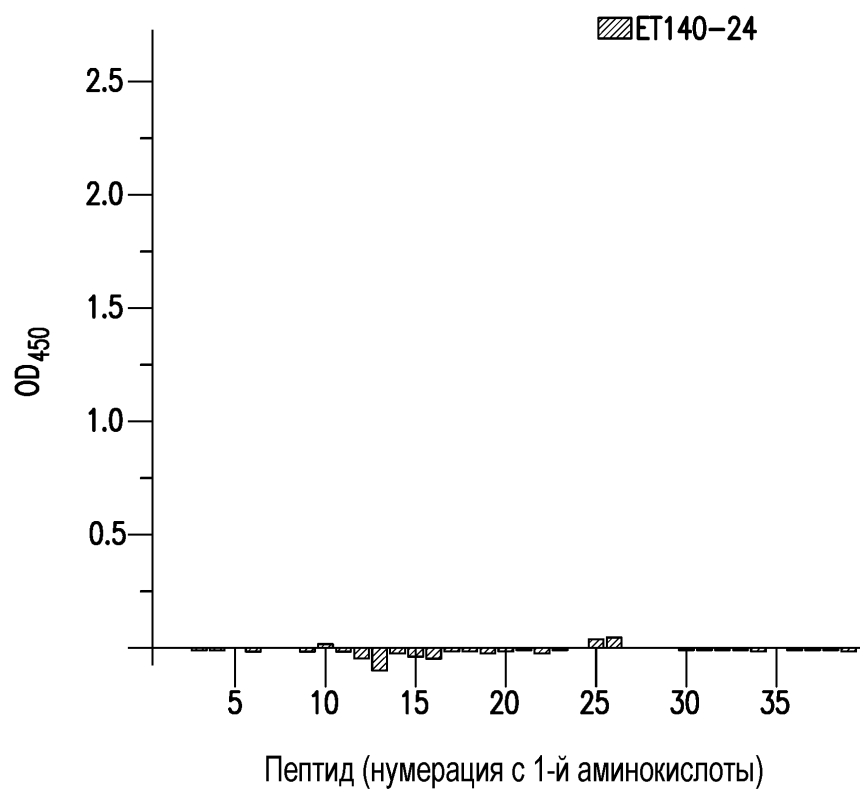


Эпитоп: аминокислоты #7-27

1 11 21 31 41 51  
 LQMAQQ CSQN EYFDSLHAC IPCQLRCSSN TPPLTCQRYC NASVTNSVKG TNA

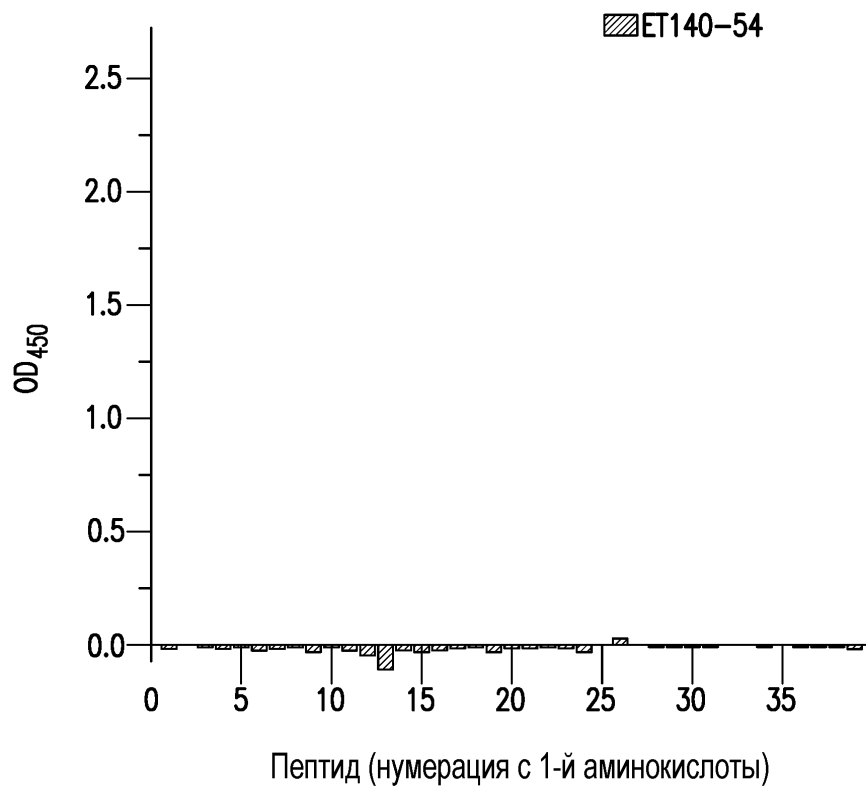
ФИГ.2

3/10



ФИГ.3

4/10



ФИГ.4



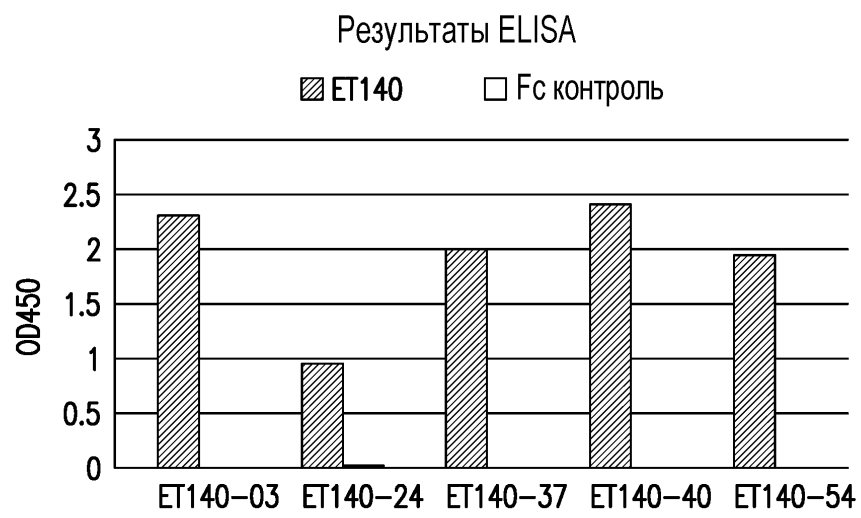
5/10

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ET140-3 mlгG	0.084	0.076	0.086	0.094	0.08	0.127	0.381	0.178	2.249	0.758	1.067	2.08
ET140-24 mlгG	0.084	0.079	0.08	0.081	0.073	0.105	0.087	0.083	0.104	0.115	0.094	0.137
ET140-54 mlгG	0.069	0.076	0.083	0.073	0.069	0.095	0.075	0.073	0.087	0.087	0.085	0.139
901mlгG	0.084	0.075	0.089	0.088	0.073	0.118	0.087	0.078	0.116	0.094	0.108	0.186
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
ET140-3 mlгG	1.027	0.124	0.328	0.266	0.155	0.097	0.098	0.087	0.089	0.131	0.113	0.382
ET140-24 mlгG	0.143	0.105	0.268	0.231	0.15	0.099	0.104	0.083	0.086	0.098	0.109	0.357
ET140-54 mlгG	0.138	0.104	0.276	0.263	0.146	0.105	0.099	0.081	0.077	0.111	0.101	0.325
901mlгG	0.252	0.126	0.305	0.282	0.162	0.112	0.126	0.094	0.089	0.12	0.114	0.354

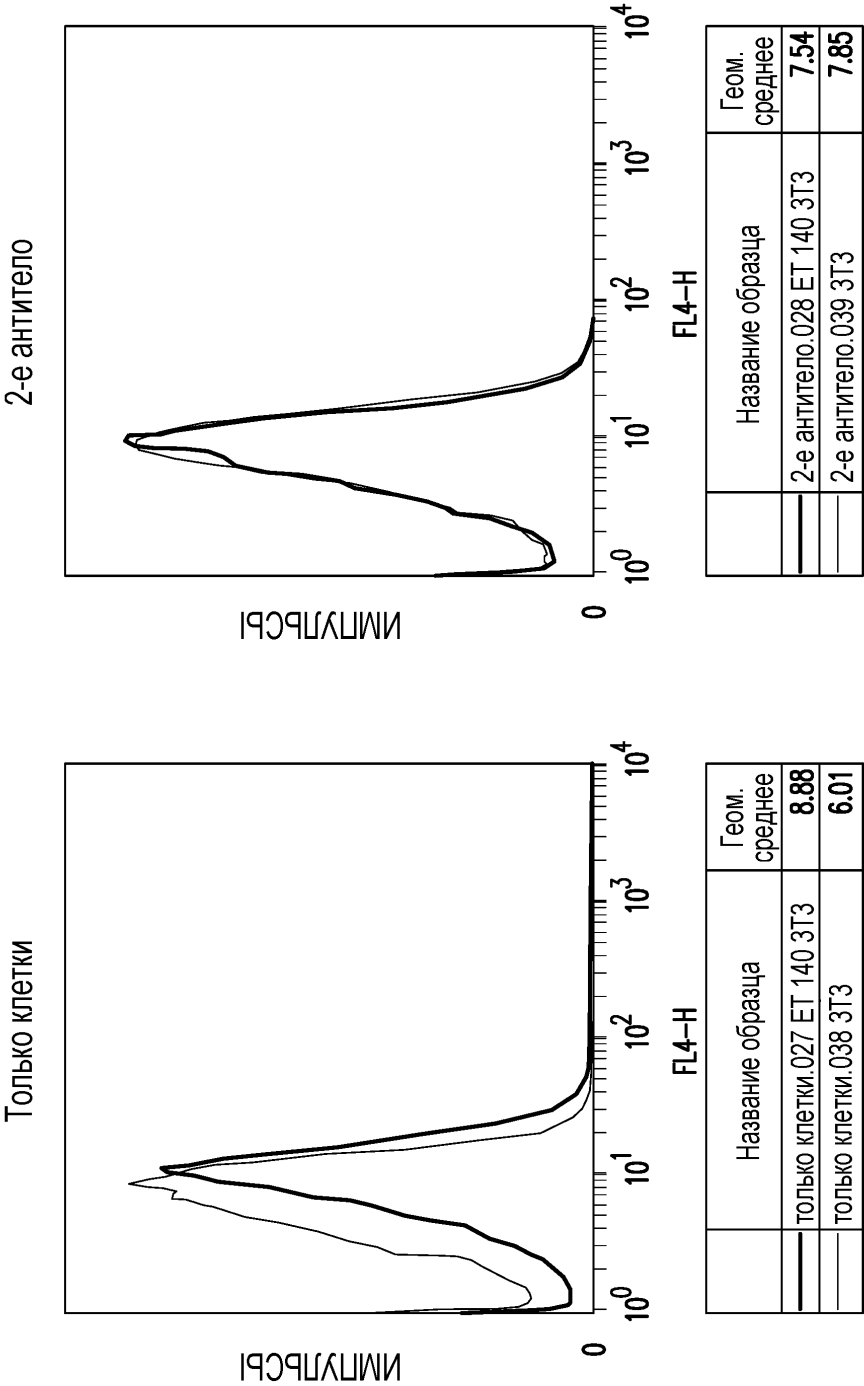
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
ET140-3 mlгG	0.583	0.225	0.12	0.109	0.109	0.111	0.107	0.099	0.116	0.099	0.072	0.089
ET140-24 mlгG	0.537	0.212	0.1	0.101	0.09	0.083	0.085	0.092	0.083	0.069	0.076	0.084
ET140-54 mlгG	0.494	0.2	0.103	0.093	0.083	0.08	0.08	0.092	0.084	0.07	0.071	0.085
901mlгG	0.492	0.162	0.098	0.096	0.09	0.086	0.087	0.094	0.086	0.079	0.072	0.088
	37	38	39									
ET140-3 mlгG	0.085	0.08	0.072	0.074	0.07	0.066	0.068	0.072	0.074	0.065	0.07	0.069
ET140-24 mlгG	0.086	0.071	0.071	0.079	0.092	0.084	0.077	0.077	0.078	0.068	0.064	0.069
ET140-54 mlгG	0.083	0.069	0.074	0.078	0.065	0.065	0.07	0.069	0.066	0.067	0.069	0.061
901 mlгG	0.09	0.075	0.085	0.083	0.084	0.078	0.071	0.075	0.068	0.066	0.064	0.066

ФИГ.5

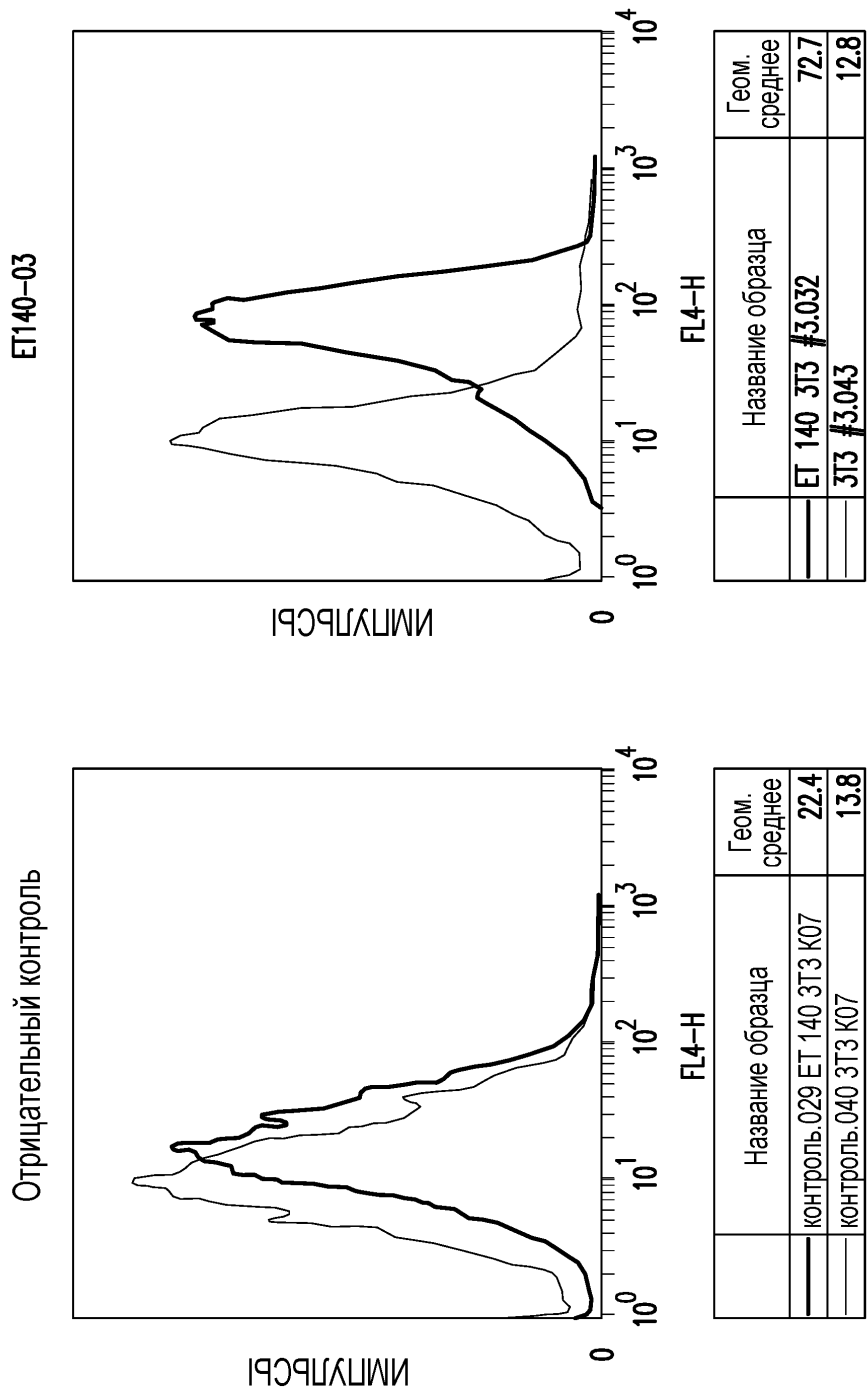
6/10



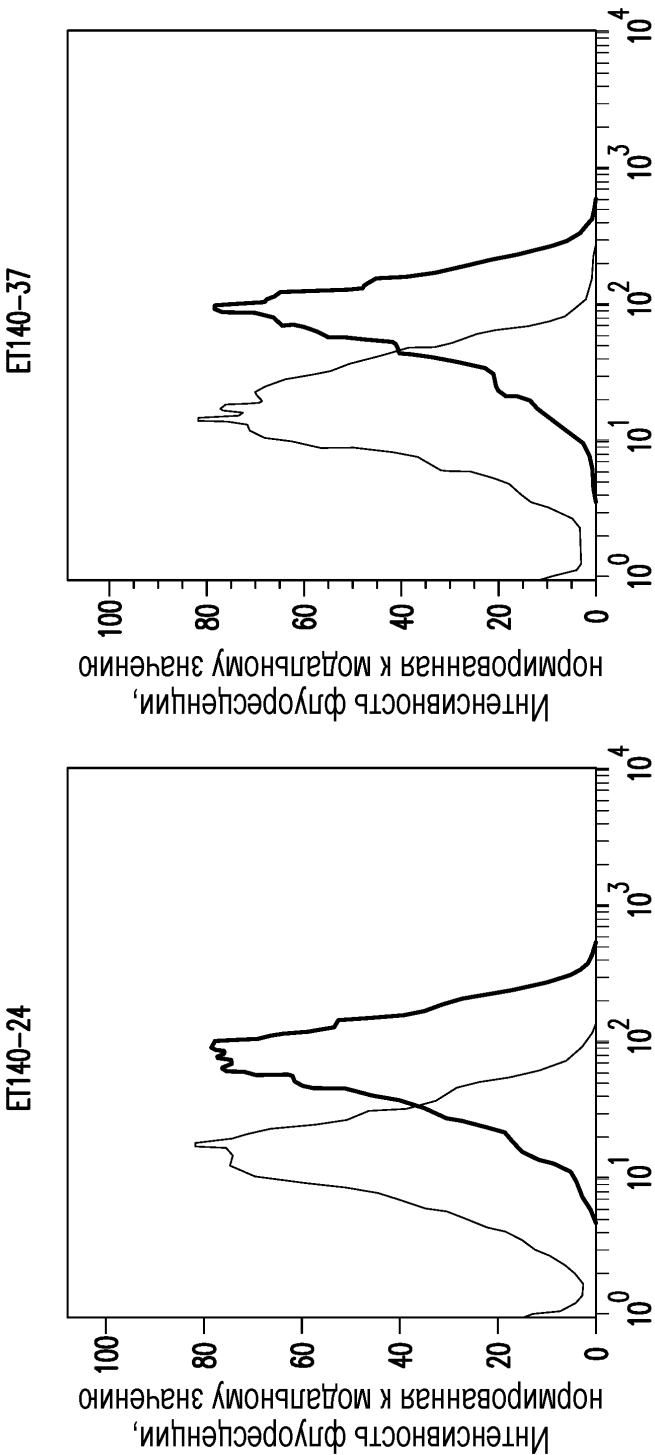
ФИГ.6



ФИГ.7А



ФИГ.7В



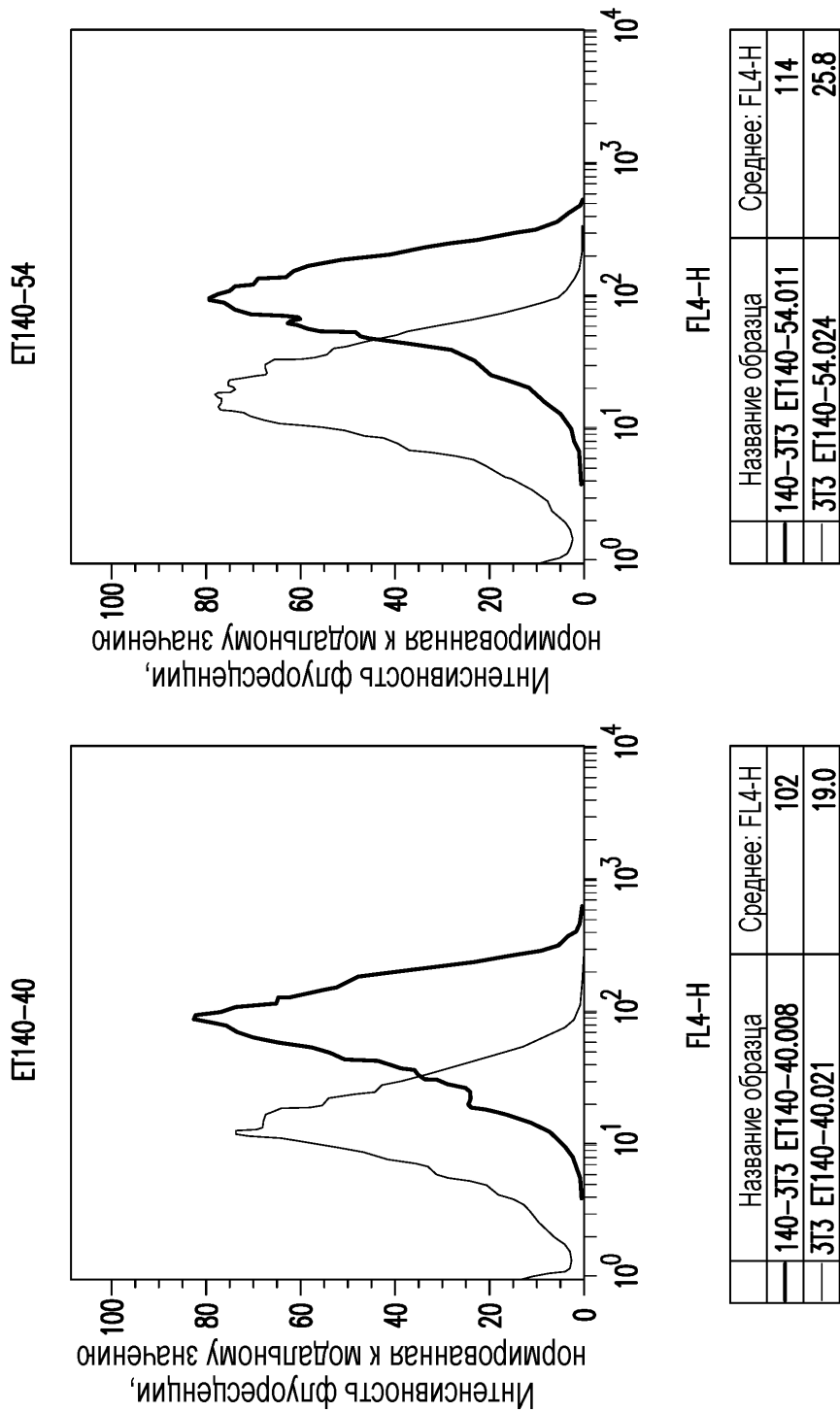
	Название образца	Среднее: FL4-H
—	140.3T3 ET140-24.005	91.9
- - -	3T3 ET140-24.018	19.0

FL4-H

	Название образца	Среднее: FL4-H
—	140.3T3 ET140-37.007	92.8
- - -	3T3 ET140-37.020	23.1

FL4-H

ФИГ.7С



ФИГ.7D