

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012147591/10, 08.04.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.04.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
09.04.2010 US 61/322,712

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2014 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 10.11.2015 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: UA 97473 C2, 27.02.2012, WO
2012052230 A1, 26.04.2012, US 20080124334 A1,
29.05.2008. WO 1997035885 A1 (GENENTECH,
INC) 02.10.1997(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 09.11.2012(86) Заявка РСТ:
US 2011/031829 (08.04.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/136911 (03.11.2011)

Адрес для переписки:

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

(54) АНТИТЕЛА К ErbB3

(57) Реферат:

Изобретение относится к биотехнологии. Описано антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывает ErbB3 человека. Раскрыт способ ингибирования или уменьшения пролиферации опухолевых клеток, а также способ уменьшения роста опухоли, способ получения пептида и способ лечения рака. Описаны векторы экспрессии, выделенные нуклеиновые кислоты,

(72) Автор(ы):

ВЕНСАН Сильви (US),
УИНСТОН Уилльям М. Мл. (US),
ВАН Фан (US),
ВЕЙЛЕР Солли (US),
МИТЗИ Кристан (US),
БРОЛТ Лайн (US),
БОТТЕГА Стив (US),
ЧЕН Тин (US),
ДЕПРИМА Майкл (US),
ФЛИТ Кристина (US),
ТАЙЛЕР Стивен (US),
ВОО Дзин-Киеунг (US),
ДЬЮРИС Ене (US)

(73) Патентообладатель(и):

АВЕО ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

1 0 5 0 8 6 9 2 5 2 0 5 1 0 5 2

R U 2 5 6 8 0 5 1 C 2

кодирующие вариабельные области описанного антитела и клетки-хозяева. Антитела можно использовать для лечения заболеваний и расстройств, связанных с пролиферацией клеток, в том числе определенных злокачественных опухолей, связанных с активацией ErbB3/Her3. 16 н. и 18 з.п. ф-лы, 30 ил., 22 табл., 18 пр.

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2012147591/10, 08.04.2011

(24) Effective date for property rights:
08.04.2011

Priority:

(30) Convention priority:
09.04.2010 US 61/322,712

(43) Application published: 20.05.2014 Bull. № 14

(45) Date of publication: 10.11.2015 Bull. № 31

(85) Commencement of national phase: 09.11.2012

(86) PCT application:
US 2011/031829 (08.04.2011)(87) PCT publication:
WO 2011/136911 (03.11.2011)Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

VENSAN Sil'vi (US),
UINSTON Uill'jam M. Ml. (US),
VAN Fan (US),
VEJLER Solli (US),
MITZI Kristan (US),
BROLT Lajn (US),
BOTTEGA Stiv (US),
ChEN Tin (US),
DEPRIMA Majkl (US),
FLIT Kristina (US),
TAJLER Stiven (US),
VOO Dzin-Kieung (US),
D'JuRIS Ene (US)

(73) Proprietor(s):

AVEO FARMASJuTIKALZ, INK. (US)

R U
2 5 6 8 0 5 1
C 2

(54) ANTI-ErbB3 ANTIBODIES

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to biotechnology.

Described is an antibody or its antigen-binding fragment, which binds human ErB3. Described are expression vectors, recovered nucleic acids coding variable regions of the above antibody and host cells. The antibodies are applicable for treating diseases and disorders associated with cell proliferation, including

specific malignant new growths related to ErbB3/Her3 activation.

EFFECT: disclosed are a method for inhibiting or reducing malignant cell proliferation, as well as a method for reducing tumour growths, a method for producing a peptide, and a method for treating cancer.

34 cl, 30 dwg, 22 tbl, 18 ex

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка заявляет право и приоритет предварительной заявки на патент с серийным номером 61/322712, поданной 9 апреля 2010 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

5 ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Областью настоящего изобретения является молекулярная биология, иммунология и онкология. Более конкретно, областью являются гуманизированные антитела, которые связывают ErbB3/HER3 человека.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 [0003] HER3/c-ErbB3 (называемый в данном документе ErbB3) является членом семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). ErbB3 связывает нейроподин/херегулин (NRG/HRG). Рецепторы в семействе EGFR представляют собой одиночные трансмембранные рецепторы с внутриклеточным тирозинкиназным доменом. Тогда как другие члены семейства EGFR, т.е. EGFR/HER1/ErbB1, Her2/ErbB2 и HER4/15 ErbB4, обладают тирозинкиназной активностью, ErbB3 обладает слабой или не имеет тирозинкиназной активности, и таким образом является "киназно-мертвым".

[0004] Внеклеточный домен (ECD) в семействе EGFR состоит из четырех доменов. Домены 1 и 3 (также известные как домены L1 и L2) ответственны за связывание лигандов. Богатые цистеином домены 2 и 4 (также известные как домены C1 и C2) 20 вовлекаются в димеризацию с рецепторами-партнерами. После связывания лиганда ECD претерпевает конформационные изменения. Взаимодействие доменов 2 и 4, поддерживающее ограниченную (неактивную) конформацию рецептора, ослабляется, и устанавливается растянутая (активная) конформация. Растянутая конформация способствует димеризации с другими рецепторами-партнерами. Her2/ErbB2 является 25 единственным исключением из этого общего правила, т.е. Her2-ECD конститтивно находится в растянутой конформации. На сегодняшний день не определен лиганд для Her2.

[0005] Поскольку ErbB3 не обладает собственной киназной активностью, он должен димеризоваться с другим рецептором с активной тирозинкиназой, чтобы активироваться 30 путем фосфорилирования тирозина. Димеризация может произойти между двумя различными рецепторами (гетеродимеризация), например ErbB3 и EGFR/HER1/ErbB1, Her2/ErbB2 или HER4/ErbB4. Недавно было также показано, что ErbB3 димеризуется с MET. После ассоциации с другим тирозинкиназным рецептором, ErbB3 активируется путем фосфорилирования по меньшей мере девяти остатков тирозина во

35 внутриклеточном домене ErbB3, а затем быстро ассоциируется с адаптерами или молекулами нисходящего сигнального пути. Шесть фосфорилированных остатков тирозина ErbB3 ассоциируют непосредственно с p85-субъединицей фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), что приводит к активации пути выживания клеток, который контролируется осью PI3K/Akt. Конститтивная активация ErbB3 путем нерегулируемой 40 димеризации и/или нерегулируемого фосфорилирования ErbB3 может приводить к некоторым злокачественным опухолям.

[0006] Сверхэкспрессия ErbB3 связывается с плохим прогнозом при различных карциномах (например, раке молочной железы, яичника, предстательной железы, толстой кишки, поджелудочной железы, желудка, а также головы и шеи).

45 Сверхэкспрессия ErbB3 также коррелирует с метастазами, от местных до удаленных, при раке легких, желудка и толстой кишки, а также костной инвазией при раке предстательной железы (Sithanandam et al., 2008, CANCER GENE THERAPY 15: 413). Сверхэкспрессию ErbB3 связали с устойчивостью к некоторым видам лечения рака, в

том числе лечению ингибиторами тирозинкиназы EGFR при немелкоклеточном раке легких (NSCLC) и раке головы и шеи, лечению ингибитором Her2 злокачественных опухолей молочной железы и лечению лучевой терапией при злокачественных опухолях поджелудочной железы. Кроме того, сверхэкспрессию NRG, лиганда для ErbB3, также 5 связали с устойчивостью к лечению ингибиторами тирозинкиназы EGFR. Chen et al. описывают применение моноклональных антител к ErbB3, которые ингибируют действие NRG, и демонстрируют активность ингибирования роста в отношении клеток рака молочной железы и яичников (Chen et al., 1996, J. BIOL. CHEM. 271: 7620).

[0007] Существует потребность в улучшенных антителах к ErbB3, которые можно

10 применять в качестве терапевтических средств.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0008] Настоящее изобретение основано на открытии семейства антител, которые специфически связывают ErbB3 человека. Антитела содержат сайты связывания ErbB3, основанные на CDR, которые специфически связывают ErbB3 человека. При

15 использовании в качестве терапевтических средств, антитела разрабатывают, например, гуманизируют, для того, чтобы уменьшить или исключить иммунный ответ при введении пациенту-человеку.

[0009] Антитела, раскрытые в данном документе, предотвращают или ингибируют активацию ErbB3 человека. В некоторых вариантах осуществления антитела

20 предотвращают связывание ErbB3 с лигандом, например, NRG/HRG, тем самым нейтрализуют биологическую активность ErbB3. В других вариантах осуществления антитела к ErbB3 ингибируют димеризацию ErbB3, тем самым нейтрализуют биологическую активность ErbB3. Антитела, раскрытые в данном документе, можно применять для ингибирования пролиферации опухолевых клеток *in vitro* или *in vivo*.

25 При введении пациенту-человеку с раком (или животной модели, такой как мышевой модели) антитела ингибируют или уменьшают рост опухоли у пациента-человека (или животной модели).

[0010] Эти и другие аспекты и преимущества изобретения иллюстрируются следующими фигурами, подробным описанием и формулой изобретения. Используемое 30 в данном документе "включая" означает без ограничения, а приведенные примеры не являются неограничивающими.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0011] Настоящее изобретение может быть более полно понято со ссылкой на следующие графические материалы.

35 [0012] ФИГ.1 (известный уровень техники) представляет собой схематическое изображение типичного антитела.

[0013] ФИГ.2 представляет собой схематическую диаграмму, показывающую аминокислотную последовательность полной вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина антител, обозначенных как 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 40 22A02 и 24C05. Аминокислотные последовательности для каждого антитела выравнены друг относительно друга, и гипервариабельные участки (CDR) (определение по Kabat), CDR₁, CDR₂ и CDR₃, обозначены в рамках. Последовательности за пределами рамок представляют собой каркасные (FR) последовательности.

[0014] ФИГ.3 представляет собой схематическую диаграмму, показывающую последовательности CDR₁, CDR₂ и CDR₃ (определение по Kabat) для каждой из 45 последовательностей вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина на фиг.2.

[0015] ФИГ.4 представляет собой схематическую диаграмму, показывающую аминокислотную последовательность полной вариабельной области легкой цепи

иммуноглобулина антител 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05.

Аминокислотные последовательности для каждого антитела выравнены друг относительно друга, и последовательности CDR₁, CDR₂ и CDR₃ (определение по Kabat) обозначены в рамках. Последовательности за пределами рамок представляют собой каркасные (FR) последовательности.

[0016] ФИГ.5 представляет собой схематическую диаграмму, показывающую последовательности CDR₁, CDR₂ и CDR₃ (определение по Kabat) для каждой из последовательностей вариабельной области легкой цепи иммуноглобулина на фиг.4.

[0017] ФИГ.6А и 6В представляют собой графики, обобщающие результаты эксперимента по измерению активности нейтрализации для антител отрицательного контроля (мышиный IgG (Δ)) и моноклональных антител к ErbB3: 04D01 (■), 12A07 (○), 18H02 (◊), 22A02 (●) и 24C05 (□) в отношении ингибирования связывания NRG1-β1 с hErbB3 (ФИГ.6А) и по измерению усиленного связывания NRG1-β1 с rhErbB3 с помощью антитела mAb 09D03 к ErbB3 (▲) и 11G01 (*) (ФИГ.6В).

[0018] ФИГ.7 представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению активности нейтрализации для антител отрицательного контроля (мышиный IgG) и моноклональных антител к ErbB3: 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05 в отношении ингибирования связывания NRG1-α1 с rhErbB3.

[0019] ФИГ.8 представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению распознавания на клеточной поверхности антителами к ErbB3 химерного белка Her2/3d2, экспрессированного на поверхности клеток СНО.

[0020] ФИГ.9 представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению анти-пролиферативной активности для антител отрицательного контроля IgG (мышиный IgG (Δ)) и моноклональных антител к ErbB3: 04D01 (■), 09D03 (▼), 11G01 (◆), 12A07 (○), 18H02 (◊), 22A02 (●) и 24C05 (□) в клетках BaF/3, экспрессирующих Her2 и ErbB3, в присутствии NRG1-β1.

[0021] ФИГ.10 представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению анти-пролиферативной активности для моноклональных антител к ErbB3: 04D01 (■), 09D03 (▼), 11G01 (◆), 12A07 (○), 18H02 (◊), 22A02 (●) и 24C05 (□) в клетках MCF7 в присутствии NRG1-β1.

[0022] ФИГ.11 представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению анти-пролиферативной активности для антител отрицательного контроля (мышиный IgG) и моноклональных антител к ErbB3: 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05 в клетках SKBR-3, обработанных 5 г/мл антител, в присутствии сыворотки.

[0023] ФИГ.12 представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению активности ингибирования для антител отрицательного контроля IgG и моноклональных антител к ErbB3: 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05 при фосфорилировании ErbB3, индуцированном NRG, в клетках SKBR-3. Также показаны контроли в отсутствие антитела/отсутствие лиганда и отсутствие антитела.

[0024] ФИГ.13А и 13В представляют собой графики, представляющие результаты эксперимента по измерению активности ингибирования для моноклональных антител к ErbB3: 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05 при фосфорилировании Akt в ответ на NRG1-β1 в клетках MCF7 (ФИГ.13А) и в клетках DU145 (ФИГ.13В), определяемой с помощью ELISA. Также показаны контроли в отсутствие антитела/отсутствие лиганда и отсутствие антитела.

[0025] ФИГ.14 представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению ингибирующей активности в отношении опухоли для моноклональных

антител к ErbB3: 04D01 (Δ), 09D03 (*), 11G01 (\square), 12A07 (\blacktriangle), 18H02 (\bullet), 22A02 (\blacksquare), 24C05 (\circ) и IgG-контроля человека (-- \blacksquare), при дозе 20 мг/кг на ксенотрансплантатной модели опухоли поджелудочной железы BxPC3 у SCID-мышей CB17 (растворитель (контроль), PBS (\blacklozenge)).

- 5 [0026] ФИГ.15 представляет собой схематическую диаграмму, показывающую аминокислотные последовательности полной вариабельной области тяжелой цепи 24C05 и полных вариабельных областей гуманизированных тяжелых цепей, обозначенных как Sh24C05 Hv3-7, Sh24C05 Hv3-11, Sh24C05 Hv3-11 N62S, Sh24C05 Hv3-21, Sh24C05 Hv3-23, Sh24C05 Hv3-30 и Hu24C05 HvA. Аминокислотные 10 последовательности для каждой вариабельной области тяжелой цепи выравнены друг относительно друга, и гипервариабельные участки (CDR) (определение по Kabat), CDR₁, CDR₂ и CDR₃, обозначены в рамках. Последовательности за пределами рамок представляют собой каркасные (FR) последовательности.

- 15 [0027] ФИГ.16 представляет собой схематическую диаграмму, показывающую аминокислотные последовательности полной вариабельной области легкой цепи 24C05 и полных вариабельных областей гуманизированных легких цепей, обозначенных как Sh24C05 Kv1-9, Sh24C05 Kv1-16, Sh24C05 Kv1-17, Sh24C05 Kv1-33, Sh24C05 Kv1-39 и Hu24C05 KvA. Аминокислотные последовательности для каждого вариабельной области легкой цепи выравнены друг относительно друга, и последовательности CDR₁, CDR₂ 20 и CDR₃ (определение по Kabat) обозначены в рамках. Последовательности за пределами рамок представляют собой каркасные (FR) последовательности.

- 25 [0028] ФИГ.17 представляет собой сенсограммы Biacore, представляющие результаты эксперимента по измерению кинетических значений для моноклональных антител к ErbB3: Sh24C05-31 N62S-IgG1, Ab#6, U1-53 и U1-59.

- 30 [0029] ФИГ.18А представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению активности нейтрализации для антител отрицательного контроля (IgG человека (\square)) и моноклональных антител к ErbB3: Sh24C05-25 N62S-IgG1 (\blacktriangle), Sh24C05-25 N62S-IgG2 (Δ), Sh24C05-31 N62S-IgG1 (\bullet) и Sh24C05-31 N62S-IgG2 (\circ). ФИГ.18В представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению активности нейтрализации для IgG человека (\square) и моноклональных антител к ErbB3 Ab#6 IgG2 (\blacktriangledown), U1-53 (\lozenge) и U1-59 (\blacksquare).

- 35 [0030] ФИГ.19А представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению активности ингибиования для антител отрицательного контроля (IgG человека (\square)) и моноклональных антител к ErbB3: Sh24C05-25 N62S-IgG1 (\blacktriangle), Sh24C05-25 N62S-IgG2 (Δ), Sh24C05-31 N62S-IgG1 (\bullet) и Sh24C05-31 N62S-IgG2 (\circ) в клетках BaF/3, экспрессирующих Her2 и ErbB3, в присутствии NRG1- β 1. ФИГ.19В представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению ингибирующей активности для IgG человека (\circ) и моноклональных антител к ErbB3: Sh24C05-31 N62S-IgG1 (\bullet), Ab#6 IgG2 (\blacktriangledown), U1-53 (\lozenge) и U1-59 (\blacksquare) в клетках BaF/3, экспрессирующих Her2 и ErbB3, в присутствии NRG1- β 1.

- 40 [0031] ФИГ.20 представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению активности ингибиования для антител отрицательного контроля (IgG человека) и моноклональных антител к ErbB3: Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1 и Sh24C05-31 N62S-IgG2 при устойчивом фосфорилировании ErbB3 в растущих клетках SKBR-3.

- 45 [0032] ФИГ. 21 представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению разрушения рецептора ErbB3 с помощью антител отрицательного

контроля (IgG человека) и моноклональных антител к ErbB3: Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1 и Sh24C05-31 N62S-IgG2 в растущих клетках SKBR-3.

[0033] ФИГ.22 представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента

5 по измерению активности ингибиования в отношении опухоли для IgG человека, IgG мыши или моноклональных антител к ErbB3 при дозе 2 мг/кг на ксенотрансплантатной модели опухоли поджелудочной железы BxPC3 у SCID-мышей CB17 (мышиные 24C05 (Δ), Sh24C05-31 N62S IgG1 (●), Sh24C05-31 N62S IgG2 (◆), Sh24C05-25 N62S IgG1 (▲), Sh24C05-25 N62S IgG2 (■), растворитель (контроль) (a), IgG мыши (x) и IgG человека (◊)).

10 [0034] ФИГ.23А представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению активности ингибиования в отношении опухоли для IgG мыши или моноклональных антител к ErbB3 при дозе 5 мг/кг на ксенотрансплантатной модели немелкоклеточного рака легкого Calu-3 у голых мышей NCR (растворитель (контроль) (□), IgG мыши (x), Sh24C05-31 N62S IgG1 (▲), Ab#6 IgG2 (●) и U1-59 (■)).

15 [0035] ФИГ.23В представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению активности ингибиования в отношении опухоли для IgG мыши или моноклональных антител к ErbB3 при дозе 10 мг/кг на ксенотрансплантатной модели немелкоклеточного рака легкого Calu-3 у голых мышей NCR (растворитель (контроль) (□), IgG мыши (x), Sh24C05-31 N62S IgG1 (▲), Ab#6 IgG2 (●) и U1-59 (■)).

20 [0036] ФИГ.23С представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению активности ингибиования в отношении опухоли для IgG мыши или моноклональных антител к ErbB3 при дозе 20 мг/кг на ксенотрансплантатной модели немелкоклеточного рака легкого Calu-3 у голых мышей NCR (растворитель (контроль) (□), IgG мыши (x), Sh24C05-31 N62S IgG1 (▲), Ab#6 IgG2 (●) и U1-59 (■)).

25 [0037] ФИГ.24 представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению активности ингибиования в отношении опухоли для IgG человека, мыши или моноклональных антител к ErbB3 в MDA-MB-453 на ксенотрансплантатной модели рака молочной железы у SCID-мышей NOD (растворитель (контроль) (□), IgG человека (x), Sh24C05-31 N62S IgG1 при дозе 5 мг/кг (◊), Sh24C05-31 N62S IgG1 при дозе 10 мг/кг (Δ), Sh24C05-31 N62S IgG1 при дозе 20 мг/кг (▲), Ab#6 IgG2 при дозе 10 мг/кг (●) и U1-59 при дозе 10 мг/кг (■)).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

30 [0038] Антитела к ErbB3, раскрытые в данном документе, основаны на антиген-связывающих сайтах определенных моноклональных антител, отобранных за их способность нейтрализовать биологическую активность полипептидов ErbB3 человека. Антитела содержат последовательности CDR вариабельных областей иммуноглобулина, которые определяют связывающий сайт для ErbB3. В некоторых вариантах осуществления антитела предотвращают связывание ErbB3 с лигандом, например, NRG/HRG, тем самым нейтрализуя биологическую активность ErbB3. В других вариантах осуществления антитела к ErbB3 ингибируют димеризацию ErbB3, тем самым нейтрализуя биологическую активность ErbB3. В других вариантах осуществления антитела к ErbB3 ингибируют фосфорилирование ErbB3 и нисходящий сигнальный путь.

45 [0039] В связи с нейтрализующей активностью этих антител они пригодны для ингибиования роста и/или пролиферации определенных раковых клеток и опухолей. Антитела можно разрабатывать так, чтобы минимизировать или устраниć иммунный ответ при введении пациенту-человеку. В некоторых вариантах осуществления антитела

сливают или конъюгируют с другими фрагментами, такими как детектируемые метки или эффекторные молекулы, такие как низкомолекулярных токсинов.

I. Антитела, которые связывают ErbB3

[0040] В некоторых вариантах осуществления антитела включает: (a) вариабельную 5 область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую структуру CDR_{H1}-CDR_{H2}-CDR_{H3} и (b) вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, где вариабельная область тяжелой цепи и вариабельная область легкой цепи вместе определяют единый 10 связывающий сайт для связывания ErbB3 человека. CDR_m включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5 (04D01), SEQ ID NO: 15 (09D03), SEQ ID NO: 25 (11G01), SEQ ID NO: 34 (12A07), SEQ ID NO: 41 (18H02), SEQ ID NO: 51 (22A02), SEQ ID NO: 57 (24C05) и SEQ ID NO: 75 (24C05); CDR_{H2} включает 15 аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 6 (04D01), SEQ ID NO: 16 (09D03), SEQ ID NO: 26 (11G01), SEQ ID NO: 35 (12A07), SEQ ID NO: 42 (18H02), SEQ ID NO: 52 (22A02), SEQ ID NO: 58 (24C05) и SEQ ID NO: 148 20 (Sh24C05 Hv3-11 N62S), и CDR_{H3} включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 7 (04D01), SEQ ID NO: 17 (09D03), SEQ ID NO: 27 (11G01), SEQ ID NO: 36 (12A07, 22A02), SEQ ID NO: 43 (18H02) и SEQ ID NO: 59 (24C05). Всюду в описании за конкретным SEQ ID NO. следует в скобках антитело, 25 которое дало начало этой последовательности. Например, "SEQ ID NO: 5 (04D01)" означает, что SEQ ID NO: 5 происходит от антитела 04D01.

[0041] В некоторых вариантах осуществления антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую CDR_{H1}, содержащий 25 аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5 (04D01), CDR_{H2}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6 (04D01), и CDR_{H3}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7 (04D01).

[0042] В некоторых вариантах осуществления антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую CDR_{H1}, который содержит 30 аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15 (09D03), CDR_{H2}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16 (09D03), и CDR_{H3}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17 (09D03).

[0043] В некоторых вариантах осуществления антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую CDR_{H1}, который содержит 35 аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25 (11G01), CDR_{H2}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (11G01), и CDR_{H3}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27 (11G01).

[0044] В некоторых вариантах осуществления антитела содержит вариабельную 40 область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую CDR_{H1}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34 (12A07), CDR_{H2}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35 (12A07), и CDR_{H3}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36 (12A07, 22A02).

[0045] В некоторых вариантах осуществления антитела содержит вариабельную 45 область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую CDR_{H1}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41 (18H02), CDR_{H2}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42 (18H02), и CDR_{H3}, который

содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43 (18H02).

[0046] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую CDR_{H1}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51 (22A02), CDR_{H2}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52 (22A02), и CDR_{H3}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36 (12A07, 22A02).

[0047] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую CDR_{H1}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57 (24C05) или SEQ ID NO: 75 (24C05), CDR_{H2}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58 (24C05), и CDR_{H3}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59 (24C05).

[0048] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую CDR_{H1}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57 (24C05), CDR_{H2}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58 (24C05), и CDR_{H3}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59 (24C05).

[0049] В других вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую CDR_{H1}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75 (24C05), CDR_{H2}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58 (24C05), и CDR_{H3}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59 (24C05).

[0050] В определенных вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую CDR_{H1}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57 (24C05) или SEQ ID NO: 75 (24C05), CDR_{H2}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148

30 (Sh24C05 Hv3-11 N62S), и CDR_{H3}, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59 (24C05).

[0051] Предпочтительно, последовательности CDR_{H1}, CDR_{H2} и CDR_{H3} помещаются между FR иммуноглобулина человека или гуманизированными FR иммуноглобулина. Антитело может представлять собой интактное антитело или антиген-связывающий фрагмент антитела.

[0052] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (а) вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, включающую структуру CDR_{L1}-CDR_{L2}-CDR_{L3}, и (б) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, где вариабельная область легкой цепи IgG и вариабельная область тяжелой цепи IgG совместно определяют единый связывающий сайт для связывания ErbB3 человека. CDR_{L1} содержит аминокислотную

40 последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 8 (04D01, 12A07, 22A02), SEQ ID NO: 18 (09D03), SEQ ID NO: 28 (11G01), SEQ ID NO: 44 (18H02) и SEQ ID NO: 60 (24C05); CDR_{L2} содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 9 (04D01, 11G01, 12A07, 22A02), SEQ ID NO: 19 (09D03),

45 SEQ ID NO: 45 (18H02) и SEQ ID NO: 61 (24C05); и CDR_{L3} содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10 (04D01, 12A07, 22A02), SEQ ID NO: 20 (09D03), SEQ ID NO: 29 (11G01), SEQ ID NO: 46 (18H02) и SEQ ID

NO: 62 (24C05).

[0053] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, включающую: CDR_{L1} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8 (04D01, 12A07, 22A02); CDR_{L2} , 5 который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 (04D01, 11G01, 12A07, 22A02); и CDR_{L3} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10 (04D01, 12A07, 22A02).

[0054] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную 10 область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую: CDR_{L1} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18 (09D03); CDR_{L2} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19 (09D03); и CDR_{L3} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20 (09D03).

[0055] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную 15 область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую: CDR_{L1} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28 (11G01); CDR_{L2} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 (04D01, 11G01, 12A07, 22A02); и CDR_{L3} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29 (11G01).

[0056] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную 20 область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую: CDR_{L1} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (18H02); CDR_{L2} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45 (18H02); и CDR_{L3} , который 25 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46 (18H02).

[0057] В одном варианте осуществления антитело содержит вариабельную область 30 легкой цепи иммуноглобулина, содержащую: CDR_{L1} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60 (24C05); CDR_{L2} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61 (24C05); и CDR_{L3} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62 (24C05).

[0058] Предпочтительно, последовательности CDR_{L1} , CDR_{L2} , и CDR_{L3} помещаются между FR иммуноглобулина человека или гуманизированными FR иммуноглобулина. Антитело может представлять собой интактное антитело или антиген-связывающий фрагмент антитела.

[0059] В некоторых вариантах осуществления антитело включает: (a) вариабельную 35 область тяжелой цепи IgG, содержащую структуру CDR_{H1} - CDR_{H2} - CDR_{H3} и (b) вариабельную область легкой цепи IgG, содержащую структуру CDR_{L1} - CDR_{L2} - CDR_{L3} , где вариабельная область тяжелой цепи IgG и вариабельная область легкой цепи IgG 40 совместно определяют единый связывающий сайт для связывания ErbB3 человека. CDR_{H1} является аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5 (04D01), SEQ ID NO: 15 (09D03), SEQ ID NO: 25 (11G01), SEQ ID NO: 34 (12A07), SEQ ID NO: 41 (18H02), SEQ ID NO: 51 (22A02), SEQ ID NO: 57 (24C05) и SEQ ID NO: 75 (24C05); CDR_{H2} является аминокислотной последовательностью, 45 выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 6 (04D01), SEQ ID NO: 16 (09D03), SEQ ID NO: 26 (11G01), SEQ ID NO: 35 (12A07), SEQ ID NO: 42 (18H02), SEQ ID NO: 52 (22A02), SEQ ID NO: 58 (24C05) и SEQ ID NO: 148 (Sh24C05 Hv3-11 N62S); и CDR_{H3} является аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID

NO: 7 (04D01), SEQ ID NO: 17 (09D03), SEQ ID NO: 27 (11G01), SEQ ID NO: 36 (12A07, 22A02), SEQ ID NO: 43 (18H02) и SEQ ID NO: 59 (24C05). CDR_{L1} является аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 8 (04D01, 12A07, 22A02), SEQ ID NO: 18 (09D03), SEQ ID NO: 28 (11G01), SEQ ID NO: 44 (18H02) и SEQ ID NO: 60 (24C05); CDR_{b2} является аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 9 (04D01, 11G01, 12A07, 22A02), SEQ ID NO: 19 (09D03), SEQ ID NO: 45 (18H02) и SEQ ID NO: 61 (24C05); и CDR_{L2} является аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10 (04D01, 12A07, 22A02), SEQ ID NO: 20 (09D03), SEQ ID NO: 29 (11G01), SEQ ID NO: 46 (18H02) и SEQ ID NO: 62 (24C05).

[0060] В других вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2 (04D01), SEQ ID NO: 12 (09D03), SEQ ID NO: 22 (11G01), SEQ ID NO: 31 (12A07), SEQ ID NO: 38 (18H02), SEQ ID NO: 48 (22A02), SEQ ID NO: 54 (24C05) и SEQ ID NO: 154 (Sh24C05 Hv3-11 N62S), и вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4 (04D01), SEQ ID NO: 14 (09D03), SEQ ID NO: 24 (11G01), SEQ ID NO: 33 (12A07), SEQ ID NO: 40 (18H02), SEQ ID NO: 50 (22A02), SEQ ID NO: 56 (24C05), SEQ ID NO: 166 (Sh24C05 Kv1-16) и SEQ ID NO: 168 (Sh24C05 Kv1-17).

[0061] В другом варианте осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 (04D01), и вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4 (04D01).

[0062] В другом варианте осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12 (09D03), и вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14 (09D03).

[0063] В другом варианте осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22 (11G01), и вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24 (11G01).

[0064] В другом варианте осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31 (12A07), и вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33 (12A07).

[0065] В другом варианте осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38 (18H02), и вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40 (18H02).

[0066] В другом варианте осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48 (22A02), и вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50 (22A02).

[0067] В другом варианте осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54 (24C05), и вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56 (24C05).

[0068] В другом варианте осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 154 (Sh24C05 Hv3-11 N62S), и вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166 (Sh24C05 Kv1-16).

[0069] В другом варианте осуществления антитело содержит вариабельную область

- 5 тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154 (Sh24C05 Hv3-11 N62S), и вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168 (Sh24C05 Kv1-17).

[0070] В других вариантах осуществления антитело содержит (i) тяжелую цепь

- 10 иммуноглобулина, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 109 (04D01), SEQ ID NO: 113 (09D03), SEQ ID NO: 117 (11G01), SEQ ID NO: 121 (12A07), SEQ ID NO: 125 (18H02), SEQ ID NO: 129 (22A07), SEQ ID NO: 133 (24C05), SEQ ID NO: 190 (Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG1) и SEQ ID NO: 192 (Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG2), и (ii) легкую цепь иммуноглобулина, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 111 (04D01), SEQ 15 ID NO: 115 (09D03), SEQ ID NO: 119 (11G01), SEQ ID NO: 123 (12A07), SEQ ID NO: 127 (18H02), SEQ ID NO: 131 (22A07), SEQ ID NO: 135 (24C05), SEQ ID NO: 204 (Sh24C05 Kv1-16 kappa) и SEQ ID NO: 206 (Sh24C05 Kv1-17 kappa).

[0071] В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь

иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109 (04D01), и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную

- 20 последовательность SEQ ID NO: 111 (04D01).

[0072] В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь

иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113 (09D03), и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную

- 25 последовательность SEQ ID NO: 115 (09D03).

[0073] В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь

иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117 (11G01), и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119 (11G01).

- 30 [0074] В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121 (12A07), и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123 (12A07).

[0075] В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь

- 35 иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125 (18H02), и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127 (18H02).

[0076] В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь

иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129 (22A02), и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную

- 40 последовательность SEQ ID NO: 131 (22A02).

[0077] В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь

иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133 (24C05), и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную

- 45 последовательность SEQ ID NO: 135 (24C05).

[0078] В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь

иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190 (Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG1), и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204 (Sh24C05 Kv1-16 kappa).

[0079] В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192 (Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG2), и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую

5 аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204 (Sh24C05 Kv1-16 kappa).

[0080] В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190 (Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG1), и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206 (Sh24C05 Kv1-17 kappa).

10 [0081] В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192 (Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG2), и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206 (Sh24C05 Kv1-17 kappa).

[0082] Как употребляется в данном документе, если не указано иное, выражение 15 "антитело" означает интактное антитело (например, интактное моноклональное антитело), или антиген-связывающий фрагмент антитела (например, антиген-связывающий фрагмент моноклонального антитела), в том числе интактное антитело или антиген-связывающий фрагмент, который был изменен, разработан или химически 20 конъюгирован. Примеры антител, которые были изменены или разработаны, включают химерные антитела, гуманизированные антитела и мультиспецифичные антитела (например, биспецифичные антитела). Примеры антиген-связывающих фрагментов включают Fab, Fab', (Fab')₂, Fv, одноцепочечные антитела (например, ScFv), минитела и диатела. Примером химически конъюгированного антитела является антитело, 25 конъюгированное с фрагментом-токсином.

25 [0083] На фигуре 1 показано схематическое изображение интактного моноклонального антитела, которое содержит четыре полипептидные цепи. Две из полипептидных цепей называются тяжелыми цепями иммуноглобулина (H-цепи), и две из полипептидных цепей называются легкими цепями иммуноглобулина (L-цепи). Тяжелые и легкие цепи иммуноглобулина соединяются межцепочечными дисульфидными 30 связями. Тяжелые цепи иммуноглобулина связаны межцепочечными дисульфидными связями. Легкая цепь состоит из одной вариабельной области (V_L на ФИГ.1) и одной константной области (C_L на ФИГ.1). Тяжелая цепь состоит из одной вариабельной области (V_H на ФИГ.1) и по меньшей мере трех константных областей (CH₁, CH₂ и CH₃ 35 на ФИГ.1). Вариабельные области определяют специфичность антитела.

[0084] Каждая вариабельная область содержит три гипервариабельных участка, известные как определяющие комплементарность участки (CDR), фланкированные четырьмя относительно консервативными областями, известными как каркасные 40 области (FR). Три CDR, называемые CDR₁, CDR₂ и CDR₃, способствуют связывающей специфичности антитела.

[0085] В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело, которое 45 связывает ErbB3 человека, содержит вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или на 99% идентична последовательности всей вариабельной области или каркасной области SEQ ID NO: 2 (04D01), SEQ ID NO: 12 (09D03), SEQ ID NO: 22 (11G01), SEQ ID NO: 31 (12A07), SEQ ID NO: 38 (18H02), SEQ ID NO: 48 (22A02), SEQ ID NO: 54 (24C05) и SEQ ID NO: 154 (Sh24C05 Hv3-11 N62S).

[0086] В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело, которое связывает ErbB3 человека, содержит вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или на 99% идентична

5 последовательности всей вариабельной области или каркасной области SEQ ID NO: 4 (04D01), SEQ ID NO: 14 (09D03), SEQ ID NO: 24 (11G01), SEQ ID NO: 33 (12A07), SEQ ID NO: 40 (18H02), SEQ ID NO: 50 (22A02), SEQ ID NO: 56 (24C05), SEQ ID NO: 166 (Sh24C05 Kv1-16) и SEQ ID NO: 168 (Sh24C05 Kv1-17).

[0087] В каждом из вышеизложенных вариантов осуществления в данном документе 10 предполагается, что последовательности вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина и/или последовательности вариабельной области легкой цепи, которые вместе связывают ErbB3 человека, могут содержать аминокислотные изменения (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 10 аминокислотных замен, делеций или добавлений) в каркасных областях вариабельных областей тяжелой и/или легкой цепи.

15 [0088] В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело связывает hErbB3 с K_D из 350 пМ, 300 пМ, 250 пМ, 200 пМ, 150 пМ, 100 пМ, 75 пМ, 50 пМ, 20 пМ, 10 пМ или ниже. Если не указано иное, значения K_D определяются способами поверхностного 20 плазмонного резонанса. Способы поверхностного плазмонного резонанса можно осуществлять с использованием условий, описанных, например, в примерах 3 и 12, где измерения осуществляли при температуре 25°C и 37°C, соответственно.

[0089] В некоторых вариантах осуществления антитела ингибируют связывание hErbB3 с NRG1- β 1. Например, антитела могут иметь IC₅₀ (концентрация из расчета 50% максимального ингибирования) около 5 нМ, 2 нМ или меньше, при анализе с 25 использованием протоколов, описанных в примерах 4 и 13.

II. Получение антител

[0090] Способы получения антител, раскрытые в данном документе, известны в настоящем уровне техники. Например, молекулы ДНК, кодирующие вариабельные 30 области легкой цепи и вариабельные области тяжелой цепи, можно синтезировать химически с использованием информации о последовательности, приведенной в данном документе. Синтетические молекулы ДНК можно пришивать к другим соответствующими нуклеотидными последовательностями, в том числе, например, последовательностям, кодирующими константную область, и последовательностям 35 контроля экспрессии, для получения обычных конструктов экспрессии генов, кодирующих требуемые антитела. Производство определенных генных конструктов является стандартным для данной области. Кроме того, последовательности, представленные в данном документе, можно клонированы из гибридом обычными методиками гибридизации или методиками полимеразной цепной реакции (ПЦР) с 40 использованием синтетических зондов нуклеиновых кислот, последовательности которых основываются на информации о последовательности, представленной в настоящем документе, или информации о последовательности предшествующего уровня техники относительно генов, кодирующих тяжелые и легкие цепи антител мыши в клетках гибридом.

[0091] Нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела, описанные в данном документе, 45 можно внедрять (пришивать) в векторы экспрессии, которые можно вводить в клетки-хозяева с помощью обычных методик трансфекции или трансформации. Иллюстративными клетками-хозяевами являются клетки E.coli, клетки яичника китайского хомячка (CHO), клетки HeLa, клетки почки новорожденного хомячка (ВНК),

клетки почек обезьян (COS), клетки человеческой гепатоцеллюлярной карциномы (например, Нер G2) и клетки миеломы, которые в других случаях не производят белок IgG. Трансформированные клетки-хозяева можно выращивать в условиях, которые позволяют клеткам-хозяевам экспрессировать гены, которые кодируют вариабельные 5 области легкой и/или тяжелой цепи иммуноглобулина.

[0092] Условия специфической экспрессии и очистки будут меняться в зависимости от задействованной системы экспрессии. Например, если ген должен быть экспрессирован в E.coli, его сначала клонируют в вектор экспрессии путем размещения разработанного гена ниже подходящего бактериального промотора, например, Trp 10 или Tac, и прокариотической сигнальной последовательности. Экспрессированный выделенный белок накапливается в плотных телах или включениях, и может быть собран после разрушения клеток френч-прессом или ультразвуком. Плотные тела затем солюбилизуют, и белки подвергаются рефолдингу и расщеплению способами, известными в данной области.

[0093] Если ДНК-конструкт, кодирующий антитело, раскрытое данном документе, должен экспрессироваться в эукариотических клетках-хозяевах, например клетках СНО, то сначала его встраивают в вектор экспрессии, содержащий подходящий эукариотический промотор, сигнал секреции, энхансеры IgG и различные интроны. Такой вектор экспрессии факультативно содержит последовательности, кодирующие 20 полностью или частично константную область, что позволяет экспрессировать, полностью или частично, тяжелую и/или легкую цепи. В некоторых вариантах осуществления один вектор экспрессии содержит вариабельные области и тяжелых и легких цепей, которые требуется экспрессировать.

[0094] Генный конструкт можно вводить в эукариотические клетки-хозяева с 25 использованием обычных методик. Клетки-хозяева экспрессируют V_L - или V_H -фрагменты, V_L-V_H -гетеродимеры, V_H-V_L или V_L-V_H одноцепочечные полипептиды, полные тяжелые или легкие цепи иммуноглобулинов, или их части, причем каждый из них можно присоединять к фрагменту, имеющему другую функцию (например, цитотоксичность). В некоторых вариантах осуществления клетку-хозяина 30 трансфицируют одним вектором, экспрессирующим полипептид, экспрессирующий полностью или частично тяжелую цепь (например, вариабельную область тяжелой цепи) или легкую цепь (например, вариабельную область легкой цепи). В других вариантах осуществления клетку-хозяина трансфицируют одним вектором, кодирующим 35 (а) полипептид, содержащий вариабельную область тяжелой цепи и полипептид, содержащий вариабельную область легкой цепи, или (б) всю тяжелую цепь иммуноглобулина и всю легкую цепь иммуноглобулина. В еще одних вариантах осуществления клетку-хозяина трансфицируют более чем одним вектором экспрессии 40 (например, один вектор экспрессии экспрессирует полипептид, включающий полностью или частично тяжелую цепь или вариабельную область тяжелой цепи, а другой вектор экспрессии экспрессирует полипептид, включающий полностью или частично, легкую цепь или вариабельную область легкой цепи).

[0095] Способ получения полипептида, содержащего вариабельную область тяжелой 45 цепи иммуноглобулина, или полипептида, содержащего вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, может включать выращивание клетки-хозяина, трансфицированной вектором экспрессии, при условиях, которые допускают экспрессию полипептида, содержащего вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, или полипептида, содержащего вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина. Полипептид, содержащий вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, или

полипептид, содержащий вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, потом можно очищать с помощью методов, хорошо известных в данной области, например, аффинных маркеров, таких как глутатион-S-трансфераза (GST) и гистидиновых маркеров.

- 5 [0096] Способ получения моноклонального антитела, которое связывает ErbB3 человека, или антиген-связывающего фрагмента антитела может включать выращивание клетки-хозяина, трансфицированной: (а) вектором экспрессии, который кодирует полностью или частично тяжелую цепь иммуноглобулина, и отдельный вектор экспрессии, кодирующий полностью или частично легкую цепь иммуноглобулина, или
10 (б) одним вектором экспрессии, который кодирует обе цепи (например, полные или частичные цепи), при условиях, которые допускают экспрессию обоих цепей. Интактное антитело (или антиген-связывающий фрагмент) можно собирать и очищать с помощью методов, хорошо известных в данной области, например, белка A, белка G, аффинных маркеров, таких как глутатион-S-трансфераза (GST) и гистидиновые маркеры. В
15 пределах обычной практики в данной области экспрессировать тяжелую цепь и легкую цепь из одного вектора экспрессии или из двух отдельных векторов экспрессии.

III. Модификации антител

- 20 [0097] Способы уменьшения или исключения антигенности антител и фрагментов антител известны в уровне техники. Если антитела следует вводить человеку, антитела предпочтительно "гуманизируют" для уменьшения или исключения антигенности у людей. Предпочтительно гуманизированное антитело имеет такую же или практически такую же аффинность к антигену, как негуманизированное антитело мыши, из которого оно было получено.

- 25 [0098] В одном из подходов гуманизации создаются химерные белки, в которых константные области иммуноглобулина мыши замещают на константные области иммуноглобулина человека. См., например, Morrison et al., 1984, proc. nat. acad. Sci. 81: 6851-6855, Neuberger et al., 1984, nature 312: 604-608; патенты США №№.6893625 (Robinson); 5500362 (Robinson) и 4816567 (Cabilly).

- 30 [0100] В подходе, известном как пересадка CDR, CDR вариабельных областей легкой и тяжелой цепей пересаживают в каркасы от другого вида. Например, мышиные CDR можно пересаживать в человеческие FR. В некоторых вариантах осуществления CDR вариабельных областей легкой и тяжелой цепи антитела к ErbB3 пересаживают на FR человека или на консенсусные FR человека. Чтобы создать консенсусные FR человека, FR из нескольких аминокислотных последовательностей тяжелой цепи или легкой цепи 35 человека выравнивают для определения консенсусной аминокислотной последовательности. Пересадки CDR описаны в патентах США №№7022500 (Queen); 6982321 (Winter); 6180370 (Queen); 6054297 (Carter); 5693762 (Queen); 5859205 (Adair); 5693761 (Queen); 5565332 (Hoogenboom); 5585089 (Queen); 5530101 (Queen); Jones et al. (1986) nature 321: 522-525; Riechmann et al. (1988) nature 332: 323-327; Verhoeven et al. (1988) 40 science 239: 1534-1536 и Winter (1998) FEBS lett 430: 92-94.

- 45 [0101] В подходе, называемом "SUPERHUMANIZATION™", последовательности CDR человека выбирают из генов зародышевой линии человека на основе структурного сходства CDR человека с таковыми антитела мыши, которое будут гуманизировать. См., например, патент США №6881557 (Foote) и Tan et al., 2002, J. Immunol 169: 1119-1125.

- [0102] Другие способы снижения иммуногенности включают "реконструирование", "гиперхимеризацию" и "облицовку/изменение поверхности". См., например, Vaswani et al., 1998, ANNALS OF ALLERGY, ASTHMA, & IMMUNOL. 81: 105; Roguska et al., 1996,

5 PROT. ENGINEER 9: 895-904 и патент США №6072035 (Hardman). В подходе облицовки/изменения поверхности поверхности доступные аминокислотные остатки в антителе мыши замещают аминокислотными остатками, которые чаще обнаруживают в тех же положениях в антителе человека. Этот тип изменения поверхности антител описывается, например, в патенте США №5639641 (Pedersen).

10 [0103] Другой подход для преобразования антител мыши в форму, пригодную для медицинского применения на людях, известен как ACTIVMAB™ технология (Vaccinex, Inc, Рочестер, Нью-Йорк), которая включает в себя вектор, основанный на вирусе коровьей оспы, для экспрессии антител в клетках млекопитающих. Как утверждается, 15 при этом производятся высокие уровни комбинаторного разнообразия тяжелых и легких IgG цепей. См., например, патенты США №6706477 (Zauderer), 6800442 (Zauderer) и 6872518 (Zauderer).

15 [0104] Другим подходом для преобразования антитела мыши в форму, пригодную для применения на людях, является технология, которую коммерчески применяет на практике KaloBios Pharmaceuticals, Inc (Пало-Альто, Калифорния). Эта технология включает в себя использование собственной библиотеки "акцепторов" человека для получения "эпитоп-сфокусированной" библиотеки для отбора антител.

20 [0105] Другим подходом для модификации антитела мыши в форму, пригодную для медицинского применения на людях, является технология HUMAN ENGINEERING™, которую коммерчески применяет на практике ХОМА (US) LLC. См., например, РСТ публикацию №WO 93/11794 и патенты США №№5766886, 5770196, 5821123 и 5869619.

25 [0106] Любой подходящий подход, в том числе любой из вышеперечисленных подходов, можно использовать для снижения или исключения иммуногенности для человека антитела, раскрытоого в данном документе.

30 [0107] Способы получения мультиспецифичных антител известны в настоящем уровне техники. Мультиспецифичные антитела включают биспецифичные антитела.

35 Биспецифичные антитела представляют собой антитела, которые имеют связывающие специфичности в отношении по меньшей мере двух различных эпитопов.

40 Иллюстративные биспецифические антитела связываются с двумя различными эпитопами интересующего антигена. Биспецифичные антитела можно получать в виде антител полной длины или фрагментов антитела (например, $F(ab')_2$ биспецифичные антитела и диатела), как описывается, например, в Milstein et al., NATURE 305: 537-539 (1983), WO 93/08829, Traunecker et al., EMBO J., 10: 3655-3659 (1991), WO 94/04690, Suresh et al., METHODS IN ENZYMOLOGY, 121: 210 (1986), WO 96/27011, Brennan et al., SCIENCE, 229: 81 (1985), Shalaby et al., J. EXP. MED., 175: 217-225 (1992), Kostelny et al., J. IMMUNOL., 148(5): 1547-1553 (1992), Hollinger et al., PNAS, 90: 6444-6448, Gruber et al., J. IMMUNOL., 152: 5368 (1994), Wu et al., NAT. BIOTECHNOL., 25(11): 1290-1297, патентной публикации США №2007/0071675 и Bostrom et al., SCIENCE 323: 1640-1644 (2009).

45 [0108] В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгируют с эффекторным средством, таким как низкомолекулярный токсин или радионуклид, с использованием стандартной *in vitro* конъюгационной химии. Если эффекторное средство представляет собой полипептид, антитело можно химически конъюгировать с эффектором или присоединять к эффектору в виде слитого белка. Конструирование слитых белков находится в пределах обычной практики в данной области.

IV. Применение антител

50 [0109] Антитела, раскрытие в данном документе, можно применять для лечения различных форм рака, например рака молочной железы, яичника, предстательной железы, шейки матки, прямой кишки, легкого (например, немелкоклеточного рака

легкого), поджелудочной железы, желудка, кожи, почки, головы и шеи и невриномы. Раковые клетки подвергают воздействию терапевтически эффективного количества антитела, чтобы ингибиовать или уменьшить пролиферацию раковых клеток. В некоторых вариантах осуществления антитела ингибируют пролиферацию раковых

5 клеток по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100%.

[0110] В некоторых вариантах осуществления антитело ингибирует или снижает пролиферацию опухолевой клетки путем ингибиования связывания ErbB3 человека с лигандом ErbB3, например, нейрорегулином/херегулином, особенно NRG β 1/NRG1- β 1/ NRG β 1/HRG β 1 и NRG α 1/NRG1- α 1/NRG α 1/HRG α 1. Антитело можно применять в способе

10 для ингибиования роста опухоли у пациента-человека. Данный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества антитела.

[0111] Злокачественные опухоли, связанные со сверхэкспрессией и/или активацией ErbB3, включают рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого), некоторые

15 формы рака головного мозга (например, невринома), меланомы, злокачественные опухоли кожи, почек и желудочно-кишечного тракта (например, толстой кишки, поджелудочной железы, желудка, головы и шеи).

[0112] Используемые в данном документе "лечить", "терапия" и "лечение" означают лечение заболевания у млекопитающего, например, у человека. Это включает в себя:

20 (а) ингибиование заболевания, то есть, купирование его развития, и (б) облегчение заболевания, т.е. вызывание регрессии болезненного состояния, и (с) лечение заболевания.

[0113] Как правило, терапевтически эффективное количество активного компонента находится в пределах от 0,1 мг/кг до 100 мг/кг, например, от 1 мг/кг до 100 мг/кг, от 1

25 мг/кг до 10 мг/кг. Вводимое количество будет зависеть от таких переменных, как тип и степень заболевания или симптома, который подвергается лечению, общего состояния 5 здоровья пациента, *in vivo* эффективности антитела, фармацевтического состава и пути введения. Начальная дозировка может повышаться за пределы верхнего уровня для того, чтобы быстро достичь желаемого уровня в крови или ткани. Кроме того,

30 начальная дозировка может быть меньше оптимума, а суточную дозировку можно постепенно увеличивать в течение курса лечения. Дозировку для человека можно оптимизировать, например, в стандартном исследовании с увеличением дозы Фазы I, разработанном для серии опытов от 0,5 мг/кг до 20 мг/кг. Частота доз может варьировать в зависимости от таких факторов, как путь введения, размер дозировки и

35 болезнь, подлежащая лечению. Иллюстративные частоты доз составляют раз в день, раз в неделю и раз в две недели. Предпочтительным путем введения является парентеральный, например внутривенная инфузия. Составление препаратов, основанных на моноклональных антителах, находится в пределах традиционной практики в данной области. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело является

40 лиофилизованным и восстанавливается в забуференном физиологическом растворе во время введения.

[0114] Для терапевтического применения антитело предпочтительно сочетают с фармацевтически приемлемым носителем. Как используется в данном документе, "фармацевтически приемлемый носитель" означает буфера, носители и наполнители,

45 пригодные для применения в контакте с тканями людей и животных без излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соизмеримого с разумным соотношением польза/риск. Носитель(и) должен быть "приемлемым" в смысле быть совместимым с другими ингредиентами составов

и не быть вредным для реципиента. Фармацевтически приемлемые носители включают буферы, растворители, дисперсионные среды, покрытия, изотонические и замедляющие абсорбцию средства и т.п., которые совместимы с фармацевтическим введением.

Применение таких сред и средств для фармацевтически активных веществ известно в 5 уровне техники.

[0115] Фармацевтические композиции, содержащие антитела, раскрытие в данном документе, могут быть представлены в форме единицы дозирования и могут быть получены любым подходящим способом. Фармацевтическая композиция должна быть составлена таким образом, чтобы быть совместимой с предполагаемым путем ее

10 введения. Примерами путей введения являются внутривенное (в/в), внутрикожное, ингаляционное, трансдермальное, местное, трансмукозальное и ректальное введение. Предпочтительным способом введения моноклональных антител является в/в инфузия. Применимые композиции можно получать способами, хорошо известными в 15 фармацевтической области. Например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed.

15 (Mack Publishing Company, 1990). Компоненты состава, предназначенные для парентерального введения, включают стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, жирные масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как

20 аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатообразующие средства, такие как EDTA; буферы, такие как ацетатные, цитратные или фосфатные, и средства для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза.

[0116] Подходящие носители для внутривенного введения включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor ELTM (BASF, Парсипани, Нью-Джерси)

25 или фосфатно-солевой буфер (PBS). Носитель должен быть стабильным при условиях производства и хранения и должен быть защищен от микроорганизмов. Носитель может быть растворителем или дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль) и их подходящие смеси.

30 [0117] Фармацевтические составы предпочтительно являются стерильными. Стерилизация может выполняться, например, путем фильтрации через стерильные фильтрационные мембранны. Если композицию лиофилизируют, фильтрационную стерилизацию можно проводить до или после лиофилизации и восстановления.

ПРИМЕРЫ

35 [0118] Следующие примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или содержания изобретения любым образом.

Пример 1 - Получение моноклональных антител к hErbB3

[0119] Иммунизации, слияния и первичные скрининги были проведены в Maine Biotechnology Services Inc., следуя протоколу повторной иммунизации с использованием 40 множественных сайтов (RIMMS). Трех мышей AJ и трех мышей Balb/c иммунизировали рекомбинантным ErbB3/Fc человека (R&D Systems, № по кат. 348-RB). Осуществляли две серии иммунизации как с расщепленным rhErbB3 (иммунизация A), так и с расщепленным rhErbB3, поперечно сшитым с его лигандом, рекомбинантным доменом NRG1-β1/HRG1-β1-EGF человека (R&D Systems, № по кат. 396-HB) (иммунизация B).

45 Две мыши AJ на иммунизацию с сыворотками, демонстрирующими высокую активность антител к ErbB3 согласно твердофазному иммуноферментному анализу (ELISA), были выбраны для последующего слияния. Селезенки и лимфатические узлы собирали от соответствующих мышей. Затем собирали В-клетки и сливали с клетками миеломной

линии. Продукты слияния разводили серийно в сорока 96-луночных планшетах почти до полной клональности. Проводили скрининг всего 5280 супернатантов от полученных в результате слияний в отношении связывания с рекомбинантным rhErbB3/Fc с использованием ELISA. Проводили скрининг тех же супернатантов также в отношении

5 их связывания с ErbB3 человека, сверхэкспрессированного в клетках СНО (путем анализа электрохемилюминесценции Mesoscale). Триста супернатантов, идентифицированные как содержащие антитела против ErbB3, дополнительно характеризовали путем биохимических и клеточных анализов *in vitro*, как указано ниже. Была выбрана панель гибридом, и гибридомы субклонировали и размножали.

10 Гибридомные клеточные линии переносили в BioXCell (ранее Bio-Express) для экспрессии антител и очистки путем аффинной хроматографии на смоле с белком G при стандартных условиях.

15 [0120] Моноклональное антитело 04D01 к hErbB3 было создано на основе иммунизации А, описанной выше. Моноклональные антитела 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05 к hErbB3 были созданы на основе иммунизации В, описанной выше.

Пример 2 - Анализ последовательностей моноклональных антител к hErbB3

20 [0121] Изотип легкой цепи и изотип тяжелой цепи каждого моноклонального антитела в примере 1 определяли с использованием IsoStrip™ Mouse Monoclonal Antibody Isotyping Kit в соответствии с инструкциями производителя (Roche Applied Science). Было определено, что все антитела являются легкой каппа-цепью и тяжелой цепью IgG1 или IgG2b IgG.

25 [0122] Вариабельные области тяжелой и легкой цепи моноклональных антител мыши секвенировали с использованием 5' RACE (быстрая амплификация концов кДНК). Общую РНК экстрагировали из каждой моноклональной линии клеток гибридомы с использованием RNeasy Miniprep kit в соответствии с инструкциями поставщика (Qiagen). Первая цепь кДНК полной длины, содержащая 5'-концы, была создана с использованием GeneRacer™ Kit (Invitrogen) или SMARTer™ RACE cDNA Amplification Kit (Clontech) в соответствии с инструкциями производителя с использованием случайных праймеров 30 для 5' RACE.

35 [0123] Вариабельные области каппа- и тяжелых цепей (IgG1 или IgG2b) IgG амплифицировали с помощью ПЦР, с использованием KOD Hot Start Polymerase (Novagen) или Advantage 2 Polymerase Mix (Clontech) в соответствии с инструкциями производителя. Для амплификации 5'-концов кДНК, в сочетании с GeneRacer™ Kit использовали в качестве 5'-праймера GeneRacer™ 5'-праймер, 5'cgactggagcascgaggacactga 3' (SEQ ID NO: 136) (Invitrogen). Для амплификации 5'-концов кДНК, в сочетании с SMARTer™ RACE cDNA Amplification Kit использовали в качестве 5'-праймера Universal Primer Mix A primer (Clontech), смесь 5'CTAATACGACTCACTATAGGGCAAGCAGTGGTATCAACGCAGAGT 3' (SEQ ID NO: 137) и 5'CTAATACGACTCACTATAGGGC 3' (SEQ ID NO: 138).

40 Вариабельные области тяжелой цепи амплифицировали с использованием вышеуказанных 5'-праймеров и 3'-праймера, специфичного к константной области IgG1, или 5'TATGCAAGGCTTACAACCACA 3' (SEQ ID NO: 139), или 5'GCCAGTGGATAGACAGATGGGGGTGTCG 3' (SEQ ID NO: 140). Последовательности IgG2b амплифицировали или с 5'AGGACAGGGTTGATTGTTGA 3' (SEQ ID NO: 141), 5'GGCCAGTGGATAGACTGATGGGGGTGTTGT 3' (SEQ ID NO: 142), или 5'GGAGGAACCAGTTGTATCTCCACACCCA 3' (SEQ ID NO: 143). Вариабельные области каппа-цепи амплифицировали с вышеуказанными 5'-праймерами и 3'-праймером, специфичным к каппа-константной области, или

5'CTCATTCCCTGTTGAAGCTCTTGACAAT 3' (SEQ ID NO: 144), или
 5'CGACTGAGGCACCTCCAGATGTT 3' (SEQ ID NO: 145).

[0124] Отдельные продукты ПЦР выделяли с помощью электрофореза в агарозном геле и очищали с использованием Qiaquick Gel Purification kit в соответствии с

5 инструкциями производителя (Qiagen). ПЦР-продукты впоследствии клонировали в плазмиду pCR®4Blunt с помощью Zero Blunt® TOPO® PCR Cloning Kit в соответствии с инструкциями производителя (Invitrogen) и трансформировали в бактерии DH5-а (Invitrogen) посредством стандартных методик молекулярной биологии. Плазмидную ДНК, изолированную из трансформированных бактериальных клонов, секвенировали 10 с использованием M13 прямого (5'GTAAAACGACGCCAGT 3') (SEQ ID NO: 146) и M13 обратного праймеров (5'CAGGAAACAGCTATGACC 3') (SEQ ID NO: 147) с помощью Beckman Genomics с использованием стандартных способов дидезокси-секвенирования ДНК для идентификации последовательности последовательностей вариабельной области. Последовательности анализировали с использованием программного 15 обеспечения Vector NTI (Invitrogen) и программного обеспечения IMGT/V-Quest для идентификации и подтверждения последовательностей вариабельной области.

[0125] Последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие, и последовательности белков, определяющие вариабельные области моноклональных антител мыши, кратко излагаются ниже (аминотерминалные сигнальные пептидные последовательности не 20 показаны). Последовательности CDR (определение по Kabat) показаны жирным/ подчеркнутым в последовательностях аминокислот.

[0126] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область тяжелой цепи антитела 04D01 (SEQ ID NO: 1)

```

25  1 caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgaggc ctgggacttc agtgaagttg
  61 tcctgcaagg cttctggcta cacccacc agccactgg tgcactgggt gaagcagagg
  121 cctggacaag gccttgagtg gatcggagtg cttgatcctt ctgattttta tagtaactac
  181 aatcaaaaact tcaaggcCAA ggccacatg actgttagaca catcctccag cacagcctac
  241 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggctt attactgtgc acgaggccta
  301 ctagccgggg actatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca

```

[0127] Последовательность белка, определяющая вариабельную область тяжелой цепи антитела 04D01 (SEQ ID NO: 2)

```

35  1 qvqlqqpgae lvrpgtsvkl sckasgytft shwlhwvkqr pgqglewigv ldpsdfysny
  61 nqnfkgkatl tvdtssstay mqlssltsed savyyccargl lsgdyamdyw gqgtsvtvss

```

[0128] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную) область каппа-цепи антитела 04D01 (SEQ ID NO: 3)

```

40  1 gatgtttga tgacccaaat tccactctcc ctgcctgtca gtctggaga tcaaggcctcc
  61 atctcttgca gatctagtca gaggcattgt a catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg
  121 tacctgcaga aaccaggcCA gtctccaaag tccctgatct acaaagttc taaccgattt
  181 tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc
  241 agcagagtggtt aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc atatgttccg
  301 tggacggttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa

```

[0129] Последовательность белка, определяющая вариабельную область каппа-цепи антитела 04D01 (SEQ ID NO: 4)

1 dvlmtqipls 1pvslgdgas iscrssqsiv hsngntylew ylqkpgqspk sliykvsnrf
 61 sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqgsyvp wtfgggtkle ik

[0130] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область тяжелой цепи антитела 09D03 (SEQ ID NO: 11)

5 1 cagttactc taaaagagtc tggccctggg atattgcggc cctcccaagac cctcagtctg
 61 acttggttt tctctgggtt ttcaactgagc actttggtt tgagtgttagg ctggattcgt
 121 cagccttcag ggaagggtct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgataaagtac
 181 tataacccag cccttaagag tcggctcaca atctccaagg atacctccaa aaaccaggt
 10 241 ttccctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcc aatactactg tgctcgaata
 301 gggcggacg cccttcctt tgactactgg ggccaaggca ccactctcac agtctcctca

[0131] Последовательность белка, определяющая вариабельную область тяжелой цепи антитела 09D03 (SEQ ID NO: 12)

15 1 qvtlkesgpg ilrpsqtlsl tcsfsgfsls tfglsvqwir qpsgkglewl ahiwdddky
 61 ynpalksrlt iskdtsknqv flkianvdta dtatyyari gadalpfdyw gqgttltvss

[0132] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область каппа-цепи антитела 09D03 (SEQ ID NO: 13)

20 1 gatattgtgt tgactcagac tgcaccctct gtacctgtca ctccctggaga gtcagtatcc
 61 atccctgcga ggtctagtaa gagtctcctg catacataatg gcaacactta cttgtattgg
 121 ttccctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctccctgatata atcggatgtc caaccttgcc
 181 tcagggatcc cagacagggtt cagttggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc
 25 241 agtagagtg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatcct
 301 ttacacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaa

[0133] Последовательность белка, определяющая вариабельную область каппа-цепи антитела 09D03 (SEQ ID NO: 14)

30 1 divltqamps vpvtsgesvs iscrssksll hsngntlyw flqrpqgspq lliyrmsnla
 61 sgvpdrfsgs gsgtaftlri srveaedvgv yycqhleyp ftfgsgtkle ik

[0134] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область тяжелой цепи антитела 11G01 (SEQ ID NO: 21)

35 1 cagtttcagc tgcaacagtc tgacgctgag ttggtaaaac ctggagcttc agtgaagata
 61 tcctgcaagg tttctggcta caccttcaact gaccatatta ttcaactggat gaaggcagagg
 121 cctgaacagg gcctggaatg gattggatata atttaccta gagatggta tattaagtac
 181 aatgagaagt tcaagggcaa ggccacattt actgcagaca aatcctccag cacagcctac
 40 241 atgcaggtca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aagggttac
 301 tattatgcta tggactactg gggtaagga acctcagtca ccgtctcctc a

[0135] Последовательность белка, определяющая вариабельную область тяжелой цепи антитела 11G01 (SEQ ID NO: 22)

45 1 qvqlqqsdae lvkpgasvki sckvsgytft dhiihwmkqr peqglewigy iyprdgwyiky
 61 nekfkgkatl tdkssstay mqvnsitsed savyfcargy yyamdywgqg tsrvvss

[0136] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область

каппа-цепи антитела 11G01 (SEQ ID NO: 23)

```

1 gatgtttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtctggaga tcaaggctcc
61 atctcttgca gatctagtca gagcattgtc catagtattg gaaacaccta tttagaatgg
5 121 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctccctgatct acaaagttc caaccgattt
181 tctggggtcc cagagaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc
241 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttcca
301 ttcacgttgc gtcgggac aaagttggaa ataaaa

```

[0137] Последовательность белка, определяющая вариабельную область каппа-цепи антитела 11G01 (SEQ ID NO: 24)

```

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsigntylew ylqkpgqspk lliykvsnrf
61 sgvperfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqshvp ftfgsgtkle ik

```

[0138] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область тяжелой цепи антитела 12A07 (SEQ ID NO: 30)

```

1 caggtccaaac tgctcagcc tggggctgag ctggtaggc ctgggacttc agtgaagttg
61 tcctgcaaga cttctggcta caccttctcc agctactgga tgcactgggt aaagcagagg
121 cctggacaag gccttgagtg gatcggaatg attgatcctt ctgatgttta tactaactac
20 181 aatccaaagt tcaaggccaa ggccacattt actgttgaca catcctccag cacagcctac
241 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggctt attactgtgc aagaaactac
301 tctggggact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctca

```

[0139] Последовательность белка, определяющая вариабельную область тяжелой цепи антитела 12A07 (SEQ ID NO: 31)

```

1 qvql1qpgae lvrpgtsvkl scktsgytfs sywmhwvkqr pgqglewigm idpsdvytny
61 npkfkgkatl tvdtssstay mqlsslted savyyccarny sgdywgggtt ltvss

```

[0140] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область каппа-цепи антитела 12A07 (SEQ ID NO: 32)

```

1 gatgtttga tgacccaaat tccactctcc ctgcctgtca gtctggaga tcaaggctcc
61 atctcttgta gatctagtca gagcattgtc catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg
121 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctccctgatct acaaagttc caaccgattt
35 181 tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc
241 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc atatgttccg
301 tggacgttgc gtggaggcac caagctggaa atcaaa

```

[0141] Последовательность белка, определяющая вариабельную область каппа-цепи антитела 12A07 (SEQ ID NO: 33)

```

40 1 dvlmtqipls lpvslgdqas iscrssqsiv hsngntylew ylqkpgqspk lliykvsnrf
61 sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqsyvp wtfgggtk le ik

```

[0142] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область тяжелой цепи антитела 18H02 (SEQ ID NO: 37)

45

1 cagatccagt tggcacagtc tggacctgaa ctgaagaagc ctggagaggc agtcaagatc
 61 tcctgcagaat cttctggta tacccatcaca acctatggaa tgagctgggt gaaacaggct
 121 ccaggaaggg cttaaagtg gatgggctgg ataaacaccc actctggagt gccaacat
 181 gctgatgact tcaaggacg gttgccttc tcttggaaat cctctgccag cactgcctat
 241 ttgcagatca acaacccaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aagagggagg
 301 gatggttacc aagtggcctg gttgcttac tggggccaag ggacgctgtt cactgtctct
 361 gca

10 [0143] Последовательность белка, определяющая вариабельную область тяжелой цепи антитела 18H02 (SEQ ID NO: 38)

1 qiqlvqsgpe lkkpgeavki sckssgytft tygmswkqa pgralkwmgw intysgvpty
 61 addfkgrfaf slessastay lqinnlkned tatyfcargr dgygvawfay wggqtlvtvs

15 121 a

[0144] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область каппа-цепи антитела 18H02 (SEQ ID NO: 39)

1 gaaacaactg tgacccagtc tccagcatcc ctgtccatgg ctataggaga taaagtcacc
 61 atcagatgca taaccagcac tgatattgtat gatgatatga actggttcca gcagaagcc
 121 ggggaacctc ctaagctcct tatttcagaa ggcaataactc ttctgtcctgg agtcccatcc
 181 cgattctccg gcagtggcta tggcacat tttatattta caattgaaaa catgctctct
 241 gaagatgttgc cagattacta ctgtttgcaa agtgataact tgccgtacac gttcggaggg
 301 gggaccaagc tggaaataaaa a

25 [0145] Последовательность белка, определяющая вариабельную область каппа-цепи антитела 18H02 (SEQ ID NO: 40)

1 ettvtqspas lsmaigdkvt ircitstdid ddmnwfqqkp gerpkllise gntlrgvps
 61 rfsgsgygttd fiftienmls edvadyyyclq sdlpytfgg gkleik

30

[0146] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область тяжелой цепи антитела 22A02 (SEQ ID NO: 47)

1 caggtccaaac tgcagcagcc tggggctgag ctggtgaggc ctgggacttc agtgaagttg
 61 tcctgcagg cttctggcta cacccatcacc aactactgga tgcactgggt aaagcagagg
 121 cctggacaag gccttgagtg gatcggaatg attgatcctt ctgatagtt tactaactac
 181 aatccaaagt tcaagggtaa ggcacattt actgttagaca catcctccag cacagccatc
 241 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggctt attactgtgc aagaaactac
 301 tctggggact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctca

40 [0147] Последовательность белка, определяющая вариабельную область тяжелой цепи антитела 22A02 (SEQ ID NO: 48)

1 qvqlqqpgae lvrpgtsvkl sckasgytft nywmhwvkqr pgqglewigm idpsdsytny
 61 npkfkqkatl tvdtssstay mqlssltsed savyyccarny sgdywgqggtt ltvss

45 [0148] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область каппа-цепи антитела 22A02 (SEQ ID NO: 49)

1 gatgtttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaaggctcc
 61 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg
 121 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagttc caaccgattt
 5 181 tctggggtcc cagacagggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc
 241 agcagagtgg aggctgagga tctggagtt tattattgct ttcaaggttc atatgttccg
 301 tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa

[0149] Последовательность белка, определяющая вариабельную область каппа-цепи
 10 антитела 22A02 (SEQ ID NO: 50)

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsngntylew ylqkpgqspk lliykvsnrf
 61 sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqgsyvp wtfgggtkle ik

[0150] Последовательность нукleinовой кислоты, кодирующая вариабельную область
 15 тяжелой цепи антитела 24C05 (SEQ ID NO: 53)

1 gaggtgcagc tggtggaatc tgggggaggc tttagtgaagc ctggagggtc cctgaaaactc
 61 tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactatgcca tgtcttgggt tcgcccagact
 121 ccggaaaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtgatg gtggtactta cacctactat
 20 181 ccagacaatg taaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caacctgtac
 241 ctgcaaatga gccatctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagagaatgg
 301 ggtgattacg acggatttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctccctcg

[0151] Последовательность белка, определяющая вариабельную область тяжелой
 25 цепи антитела 24C05 (SEQ ID NO: 54)

1 evqlvesggg lvkpggslkl scaasgftfs dyamswvrqt pekrlewwat isdggttyyy
 61 pdnvkgrfti srdnaknnly lqmshlksed tamyycarew gdydgfdywq qgttlvtss

[0152] Последовательность нукleinовой кислоты, кодирующая вариабельную область
 30 каппа-цепи антитела 24C05 (SEQ ID NO: 55)

1 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ttatctgcct ctctggaga aagagtcagt
 61 ctcacttgtc gggcaagtca ggaaattagt ggttacttaa gctggcttca gcagaaaacca
 121 gatggaacta ttaaaacgcct gatctacgcc gcatccactt tagattctgg tgtcccaaaa
 35 181 aggttcagtg gcagtagggtc tgggtcagat tattctctca ccatcggcag ccttgagtct
 241 gaagatcttgcagacttata ctgtctacaa tatgatagtt atccgtacac gttcggaggg
 301 gggaccaagc tggaaataaa a

[0153] Последовательность белка, определяющая вариабельную область каппа-цепи
 антитела 24C05 (SEQ ID NO: 56)

40 1 diqmtqspss lsaslgervs ltcrasqeis gylswlqqkp dgtikrliya astldsgvpk
 61 rfsgsrsgsd ysltigsles edladyyclq ydsypytfgg gtkleik

[0154] Последовательности аминокислот, определяющие вариабельные области
 45 тяжелой цепи иммуноглобулина для антител, полученных в примере 1, выравниваются
 на ФИГ.2. Аминотерминальные сигнальные пептидные последовательности (для
 правильной экспрессии/секреции) не показаны. CDR₁, CDR₂ и CDR₃ (определение по
 Kabat) обозначены рамками. На ФИГ.3 показано выравнивание отдельных

последовательностей CDR_1 , CDR_2 и CDR_3 для каждого антитела.

[0155] Последовательности аминокислот, определяющие вариабельные области легкой цепи иммуноглобулина для антител в примере 1, выравниваются на ФИГ.4. Аминотерминалные сигнальные пептидные последовательности (для правильной экспрессии/секреции) не показаны. CDR_1 , CDR_2 и CDR_3 обозначены рамками. На ФИГ.5 показано выравнивание отдельных последовательностей CDR_1 , CDR_2 и CDR_3 для каждого антитела.

[0156] Таблица 1 представляет собой карту соответствий, показывающую SEQ ID NO. каждой последовательности, описанной в данном примере.

Таблица 1

SEQ. ID NO.	Нуклеиновая кислота или белок
1	Вариабельная область тяжелой цепи 04D01 - нуклеиновая кислота
2	Вариабельная область тяжелой цепи 04D01 - белок
3	Вариабельная область легкой (каппа) цепи 04D01 - нуклеиновая кислота
4	Вариабельная область легкой (каппа) цепи 04D01 - белок
5	CDR_1 тяжелой цепи H04D01
6	CDR_2 тяжелой цепи 04D01
7	CDR_3 тяжелой цепи 04D01
8	CDR_1 легкой (каппа) цепи 04D01
9	CDR_2 легкой (каппа) цепи 04D01
10	CDR_3 легкой (каппа) цепи 04D01
11	Вариабельная область тяжелой цепи 09D03 - нуклеиновая кислота
12	Вариабельная область тяжелой цепи 09D03 - белок
13	Вариабельная область легкой (каппа) цепи 09D03 - нуклеиновая кислота
14	Вариабельная область легкой (каппа) цепи 09D03 - белок
15	CDR_1 тяжелой цепи 09D03
16	CDR_2 тяжелой цепи 09D03
17	CDR_3 тяжелой цепи 09D03
18	CDR_1 легкой (каппа) цепи 09D03
19	09D03 CDR_2 легкой (каппа) цепи
20	CDR_3 легкой (каппа) цепи 09D03
21	Вариабельная область тяжелой цепи 11G01 - нуклеиновая кислота
22	Вариабельная область тяжелой цепи 11G01 - белок
23	Вариабельная область легкой (каппа) цепи 11G01 - нуклеиновая кислота
24	Вариабельная область легкой (каппа) цепи 11G01 - белок
25	CDR_1 тяжелой цепи 11G01
26	CDR_2 тяжелой цепи 11G01
27	CDR_3 тяжелой цепи 11G01
28	CDR_1 легкой (каппа) цепи 11G01
9	CDR_2 легкой (каппа) цепи 11G01

Таблица 1 (Прод.)

SEQ. ID NO.	Нуклеиновая кислота или белок
29	CDR_3 легкой (каппа) цепи 11G01
30	Вариабельная область тяжелой цепи 12A07 - нуклеиновая кислота
31	Вариабельная область тяжелой цепи 12A07 - белок
32	Вариабельная область легкой (каппа) цепи 12A07 - нуклеиновая кислота
33	Вариабельная область легкой (каппа) цепи 12A07 - белок
34	CDR_1 тяжелой цепи 12A07
35	CDR_2 тяжелой цепи 12A07
36	CDR_3 тяжелой цепи 12A07

8	CDR ₁ легкой (каппа) цепи 12A07
9	CDR ₂ легкой (каппа) цепи 12A07
10	CDR ₃ легкой (каппа) цепи 12A07
5	Вариабельная область тяжелой цепи 18H02 - нуклеиновая кислота
	Вариабельная область тяжелой цепи 18H02 - белок
	Вариабельная область легкой (каппа) цепи 18H02 - нуклеиновая кислота
	Вариабельная область легкой (каппа) цепи 18H02 - белок
	CDR ₁ тяжелой цепи 18H02
10	CDR ₂ тяжелой цепи 18H02
	CDR ₃ тяжелой цепи 18H02
	CDR ₁ легкой (каппа) цепи 18H02
	CDR ₂ легкой (каппа) цепи 18H02
	CDR ₃ легкой (каппа) цепи 18H02
15	Вариабельная область тяжелой цепи 22A02 - нуклеиновая кислота
	Вариабельная область тяжелой цепи 22A02 - белок
	Вариабельная область легкой (каппа) цепи 22A02 - нуклеиновая кислота
	Вариабельная область легкой (каппа) цепи 22A02 - белок
	CDR ₁ тяжелой цепи 22A02
20	CDR ₂ тяжелой цепи 22A02
	CDR ₃ тяжелой цепи 22A02
	CDR ₁ легкой (каппа) цепи 22A02
	CDR ₂ легкой (каппа) цепи 22A02

Таблица 1 (Прод.)

SEQ. ID NO.	Нуклеиновая кислота или белок
10	CDR ₃ легкой (каппа) цепи 22A02
25	Вариабельная область тяжелой цепи 24C05 - нуклеиновая кислота
	Вариабельная область тяжелой цепи 24C05 - белок
	Вариабельная область легкой (каппа) цепи 24C05 - нуклеиновая кислота
	Вариабельная область легкой (каппа) цепи 24C05 - белок
	CDR ₁ тяжелой цепи 24C05
30	CDR ₂ тяжелой цепи 24C05
	CDR ₃ тяжелой цепи 24C05
	CDR ₁ легкой (каппа) цепи 24C05
	CDR ₂ легкой (каппа) цепи 24C05
	CDR ₃ легкой (каппа) цепи 24C05

[0157] Последовательности CDR тяжелой цепи моноклонального антитела мыши (определения по Kabat, Chothia, и IMGT) показаны в таблице 2.

Таблица 2

Kabat:			
	CDR ₁	CDR ₂	CDR ₃
40	04D01 SHWLH (SEQ ID NO: 5)	VLDPSDFYSNYNQNFKG (SEQ ID NO: 6)	GLLSGDYAMDY (SEQ ID NO: 7)
	09D03 TFGLSVG (SEQ ID NO: 15)	HIWWDDDKYYNPALKS (SEQ ID NO: 16)	IGADALPFDY (SEQ ID NO: 17)
	11G01 DHIIH (SEQ ID NO: 25)	YIYPRDGYIKYNEKFKG (SEQ ID NO: 26)	GYYYAMDY (SEQ ID NO: 27)
	12A07 SYWMH (SEQ ID NO: 34)	MIDPSDVYTNYNPFKFG (SEQ ID NO: 35)	NYSGDY (SEQ ID NO: 36)
	18H02 TYGMS (SEQ ID NO: 41)	WINTYSGVPTYADDFKG (SEQ ID NO: 42)	GRDGYQVAWFAY (SEQ ID NO: 43)
45	22A02 NYWMH (SEQ ID NO: 51)	MIDPSDSYTNYNPKFKG (SEQ ID NO: 52)	NYSGDY (SEQ ID NO: 36)

Таблица 2 (Прод.)

Kabat			
	CDR ₁	CDR ₂	CDR ₃
24C05	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	TISDG GTY TYYPD NVKG (SEQ ID NO: 58)	EWG DYDG FDY (SEQ ID NO: 59)
Chothia			
	CDR ₁	CDR ₂	CDR ₃
04D01	GYTFTSH (SEQ ID NO: 63)	DPSDFY (SEQ ID NO: 64)	GLLSGDYAMDY (SEQ ID NO: 7)
09D03	GFSLSTFGL (SEQ ID NO: 65)	WWDDD (SEQ ID NO: 66)	IGADALPFDY (SEQ ID NO: 17)
11G01	GYTFTDH (SEQ ID NO: 67)	YPRDGY (SEQ ID NO: 68)	GYYYAMDY (SEQ ID NO: 27)
12A07	GYTFSSY (SEQ ID NO: 69)	DPSDVY (SEQ ID NO: 70)	NYSGDY (SEQ ID NO: 36)
18H02	GYTFTTY (SEQ ID NO: 71)	NTYSGV (SEQ ID NO: 72)	GRDGYQV AWFAY (SEQ ID NO: 43)
22A02	GYTFTNY (SEQ ID NO: 73)	DPSDSY (SEQ ID NO: 74)	NYSGDY (SEQ ID NO: 36)
24C05	GFTFS DY (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)	EWG DYDG FDY (SEQ ID NO: 59)
IMGT			
	CDR ₁	CDR ₂	CDR ₃
04D01	GYTFTSHW (SEQ ID NO: 77)	LDPSDFYS (SEQ ID NO: 78)	ARGLLSGDYAMDY (SEQ ID NO: 79)
09D03	GFSLSTFGLS (SEQ ID NO: 80)	IWWDDDK (SEQ ID NO: 81)	ARIGADALPFDY (SEQ ID NO: 82)
11G01	GYTFTDH (SEQ ID NO: 83)	IYPRDGYI (SEQ ID NO: 84)	ARGYYYAMDY (SEQ ID NO: 85)
12A07	GYTFSSYW (SEQ ID NO: 86)	IDPSDVYT (SEQ ID NO: 87)	ARNYSGDY (SEQ ID NO: 88)

Таблица 2 (Прод.)

IMGT			
	CDR ₁	CDR ₂	CDR ₃
18H02	GYTFTTYG (SEQ ID NO: 89)	INTYSGVP (SEQ ID NO: 90)	ARGRDGYQV AWFAY (SEQ ID NO: 91)
22A02	GYTFTNYW (SEQ ID NO: 92)	IDPSDSYT (SEQ ID NO: 93)	ARNYSGDY (SEQ ID NO: 88)
24C05	GFTFS DY (SEQ ID NO: 94)	ISDG GTY (SEQ ID NO: 95)	AREWGDYDG FDY (SEQ ID NO: 96)

[0158] Последовательности CDR легкой каппа-цепи моноклонального антитела

мыши (определения по Kabat, Chothia, и IMGT) показаны в таблице 3.

Таблица 3

Kabat/Chothia			
	CDR ₁	CDR ₂	CDR ₃
04D01	RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 8)	KVS NRFS (SEQ ID NO: 9)	FQGSY VPWT (SEQ ID NO: 10)
09D03	RSSKSLLHSNGNTLY (SEQ ID NO: 18)	RMS NLAS (SEQ ID NO: 19)	MQHLEY PFT (SEQ ID NO: 20)
11G01	RSSQSIVHSIGN TYLE (SEQ ID NO: 28)	KVS NRFS (SEQ ID NO: 9)	FQGSY VPFT (SEQ ID NO: 29)
12A07	RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 8)	KVS NRFS (SEQ ID NO: 9)	FQGSY VPWT (SEQ ID NO: 10)
18H02	ITSTDIDDDDMN (SEQ ID NO: 44)	EGNTL RP (SEQ ID NO: 45)	LQSDNL PYT (SEQ ID NO: 46)
22A02	RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 8)	KVS NRFS (SEQ ID NO: 9)	FQGSY VPWT (SEQ ID NO: 10)
24C05	RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60)	AASTLDS (SEQ ID NO: 61)	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)

Таблица 3 (Прод.)

IMGT			
	CDR ₁	CDR ₂	CDR ₃
04D01	QSIVHSNGNTY (SEQ ID NO: 97)	KVS	FQGSY VPWT (SEQ ID NO: 10)
09D03	KSLLHSNGNTY (SEQ ID NO: 98)	RMS	MQHLEY PFT (SEQ ID NO: 20)
11G01	QSIVHSIGN TTY (SEQ ID NO: 99)	KVS	FQGSY VPFT (SEQ ID NO: 29)
12A07	QSIVHSNGNTY (SEQ ID NO: 97)	KVS	FQGSY VPWT (SEQ ID NO: 10)
18H02	TDIDDD (SEQ ID NO: 100)	EGN	LQSDNL PYT (SEQ ID NO: 46)
22A02	QSIVHSNGNTY (SEQ ID NO: 97)	KVS	FQGSY VPWT (SEQ ID NO: 10)
24C05	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)

[0159] В таблицах 2 и 3 самые длинные последовательности CDR для тяжелой цепи и легкой цепи иммуноглобулина выделены жирным.

[0160] Для создания полных последовательностей тяжелой или каппа-цепи антитела каждую вариабельную вышеуказанную последовательность комбинируют с ее

соответствующей константной областью. Например, полная тяжелая цепь содержит тяжелую вариабельную последовательность, за которой следует константная последовательность тяжелой цепи IgG1 или IgG2b мыши, и полная каппа-цепь содержит 10 каппа-вариабельную последовательность, за которой следует константная 5 последовательность легкой каппа-цепи мыши.

[0161] Последовательность нукleinовой кислоты, кодирующая константную область тяжелой цепи IgG1 мыши (SEQ ID NO: 102)

```

1 gccaaaacga cacccccatac tgtctatcca ctggccctg gatctgctgc ccaaactaac
10 61 tccatggta ccctggatg cctggtaaag ggctattcc ctgagccagt gacagtgacc
121 tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacacccctc cagctgtcct gcagtctgac
181 ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccaag ccagaccgtc
241 acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaagggtgg acaagaaaaat tgtgcccagg
301 gattgtgggt gtaaggcttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc
361 ccccaaaggc ccaaggatgt gtcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgc
421 gtagacatca gcaaggatga tcccgaggtc cagttcagct ggttttaga ttagtggag
481 gtgcacacag ctcagacgca accccggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc
541 agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc
601 aacagtgcag cttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggagaccg
661 aaggctccac aggtgtacac cattccaccc cccaaaggagc agatggccaa ggataaagtc
721 agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagttgg
781 aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct
841 tacttcgtct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaataacttcc
901 acctgctctg tggatcatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac
961 tctcctggta aa

```

[0162] Последовательность белка, определяющая константную область тяжелой 30 цепи IgG1 мыши (SEQ ID NO: 103)

```

1 akttppsvyp lapgsaaqtn smvtlgclvk gyfpepvtvt wnsgslssgv htfpavlqsd
61 lytlsssvtv psstwpsqtv tcnvahpass tkvdkkivpr dcgckpcict vpevssvfif
121 ppkpkdvlti tltpkvtcvv vdiskddpev qfswfvddve vhtaqtqpre eqfnstfrsv
181 selpimhqdw lngkefkcrv nsaaafpapie ktisktkgrp kapqvytipp pkeqmakdkv
241 sltcmitdff peditvewqw ngqpaenykn tqpiimdtdgs yfvysklnvq ksnweagntf
301 tcsvlheglh nhhtekslsh spgk

```

[0163] Последовательность нукleinовой кислоты, кодирующая константную область 40 тяжелой цепи IgG2b мыши (SEQ ID NO: 104)

```

1 gccaaaacaa cacccccatac agtctatcca ctggccctg ggtgtggaga tacaactgg
61 tcctctgtga ctctggatg cctggtaaag ggctacttcc ctgagtcagt gactgtgact
121 tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacacccctc cagctctcct gcagtctgga
181 ctctacacta tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggccaaag tcagaccgtc
241 acctgcaacg ttgctcaccc agccagcagc accacgggtgg acaaaaaact tgagcccagg
301 gggccattt caacaatcaa cccctgtcct ccatgcaagg agtgcacaa atgcccagct

```

361 cctaaccctcg agggtggacc atccgtcttc atctccctc caaatatcaa ggatgtactc
 421 atgatctccc tgacacccaa ggtcacgtgt gtgggtgtgg atgtgagcga ggatgaccca
 481 gacgtccaga tcagctggtt tgtgaacaac gtggaagtac acacagctca gacacaaacc
 5 541 catagagagg attacaacag tactatccgg gtggtcagca ccctcccat ccagcaccag
 601 gactggatga gtggcaagga gttcaaatgc aaggtaacaaca acaaagacct cccatcaccc
 661 atcgagagaa ccatctcaaa aattaaaggg ctagtcagag ctccacaagt atacatctg
 721 ccgccaccag cagagcagtt gtccagggaaa gatgtcagtc tcacttgct ggtcggtggc
 10 781 ttcaaccctg gagacatcag tgtggagtgg accagcaatg ggcatacaga ggagaactac
 841 aaggacaccg caccagtccct agactctgac ggttcttact tcatatatag caagctcaat
 901 atgaaaacaa gcaagtggga gaaaacagat tccttctcat gcaacgtgag acacgagggt
 961 ctgaaaaatt actacctgaa gaagaccatc tcccggtctc cggtaaa

15 [0164] Последовательность белка, определяющая константную область тяжелой цепи IgG2b мыши (SEQ ID NO: 105)

1 aktpssvyp lapgcgdttg ssstlgclvk gyfpesvtvt wmsgslsssv htfpallqsg
 61 lytmsssvtv psstwpsqtv tcsvahpass ttvdkkleps gpistinpcp pkcechkcpa
 121 pnleggpsvf ifppnikdvl misltpkvtc vvvdvseddp dvqiswfvnn vevhtaqtqt
 20 181 hredynstir vvstlpiqhq dwmsgkefkc kvnnkdlpsp iertiskikg lvrqpvqyil
 241 pppaeqlsrk dvsltclvvg fnpgdisvew tsnghteeny kdtapvldsd gsyfiyskln
 301 mktswewe ktd sfscnvrheg lknyylkkti srspgk

25 [0165] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая константную область легкой каппа-цепи мыши (SEQ ID NO: 106)

1 cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc ttcccaccat ccagttagca gttaacatct
 61 ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac aacttctacc ccagagacat caatgtcaag
 121 tggaagattg atggcagtga acgacaaaat ggtgtcctga acagttggac tgatcaggac
 30 181 agcaaagaca gcacctacag catgagcagc accctcacat tgaccaagga cgagtatgaa
 241 cgacataaca gctatacctg tgaggccact cacaagacat caacttcacc cattgtcaag
 301 agcttcaaca ggaatgagtg t

35 [0166] Последовательность белка, определяющая константную область легкой каппа-цепи мыши (SEQ ID NO: 107)

1 radaaptvsi fppsseqlts ggavvcfln nfypdrinvk wkidgserqn gvlnswdqd
 61 skdsty whole tltltdkdeye rhnsytceat hktstspivk sfnrnec

40 [0167] Следующие последовательности представляют действительные или предполагаемые последовательности полной длины тяжелой и легкой цепи (т.е. содержащие последовательности как вариабельной, так и константной областей) для каждого антитела, описанного в данном примере. Сигнальные последовательности для правильной секреции антител также включены на 5'-конце последовательностей ДНК или аминотерминальном конце последовательностей белка. Последовательности вариабельной области могут быть лигированы с последовательностями другой константной области для получения активных тяжелых и легких цепей IgG полной длины.

45 [0168] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая последовательность тяжелой цепи полной длины (вариабельную область тяжелой цепи и константную

область IgG1) 04D01 (SEQ ID NO: 108)

```

1 atgggatgga gctgtatcat tgcctcttg gatatcaacag ctacagggtgt ccactcccag
61 gtccaaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc
5 121 tgcaaggctt ctggctacac cttcaccagc cactggttgc actgggtgaa gcagaggcct
181 ggacaaggcc ttgagtgat cggagtgcct gatcctctg atttttatag taactacaat
241 caaaaactca agggcaaggc cacattgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg
301 cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcggcttatt actgtgcacg aggccctacta
10 361 tccggggact atgctatgga ctactgggtt caaggaacct cagtcaccgt ctccctcagcc
421 aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gcccctggat ctgctgccc aactaactcc
481 atggtgaccc tggatgcct ggtcaaggc tatttcctg agccagtgc acgtgacctgg
541 aactctggat ccctgtccag cgggtgcac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc
15 601 tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcca gaccgtcacc
661 tgcaacgttg cccacccggc cagcagcacc aaggtggaca agaaaattgt gcccaggat
721 tgtggttgtt agccttgcatt atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catttcccc
781 ccaaagccca agatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgtgtggta
841 gacatcagca agatgtatcc cgaggtccag ttcagctgg ttgttagatga tgtggaggtg
20 901 cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcaagtca
961 gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaatg cagggtaac
1021 agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag
1081 gctccacagg tgtacaccat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtca
25 1141 ctgacctgca tgataacaga cttcttccctt gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaaat
1201 gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctttac
1261 ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaaggaaa tactttcacc
1321 tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctccactct
30 1381 cctggtaaa

```

[0169] Последовательность белка, определяющая последовательность тяжелой цепи полной длины (вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1) 04D01 (SEQ ID NO: 109)

```

35 1 mgwsciivll vstatgvhsq vqlqqpgael vrpgrtsvkls ckasgytfts hwlhwvkqrp

```

```

61 gqglewigvl dpsdfysnyn qnfkgkatlt vdtssstaym qlssltseeds avyyccargll
121 sgdyamdywg qgtsvtvssa kttppsvypl apgsaaqtns mvtlglvkg yfpepvvtw
181 nsgslssgvh tfpavlqsdlytlsssvtvpsstwpsqtvtnvahpasst kvdkkivprd
40 241 cgckpcictv pevssvfifp pkpkdvltit ltpkvtcvvv diskddpevq fswfvddvev
301 htaqtqpree qfnstfrsvs elpimhqdwl ngkefkcrvn saafpapiek tisktkgrpk
361 apqvytippp keqmakdkvs ltcmitdffp editvewqwn gqpaenyknt qpmtdgsy
421 fvysklnvqk snweagntft csvlheglhn hhtekslshs pgk

```

45 [0170] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая последовательность легкой цепи полной длины (вариабельную область каппа-цепи и константную область) 04D01 (SEQ ID NO: 110)

1 atgaagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttcctgcttc cagcagtat
 61 gtttgatga cccaaattcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc
 121 tcttcagat ctagtcagag cattgtacat agtaatggaa acacctattt agaatggta
 5 181 ctgcagaaac caggccagtc tccaaagtcc ctgatctaca aagttctaa ccgattttct
 241 ggggtcccag acaggttcag tggcagtggta tcagggacag atttcacact caagatcagc
 301 agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tactgcttcc aaggttcata tggccgtgg
 361 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc
 421 atcttcccac catccagtga gcagttaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcgg
 481 aacaacttct accccagaga catcaatgtc aagtggaaaga ttgatggcag tgaacgacaa
 541 aatgggtgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc
 601 agcaccctca cattgaccaa ggacgagttt gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc
 661 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagttca acaggaatga gtgt

15 [0171] Последовательность белка, определяющая последовательность легкой цепи полной длины (вариабельную область каппа-цепи и константную область) 04D01 (SEQ ID NO: 111)

1 mklpvrl1l1 mfwipasssd vlmtpi1sl1 pvs1gdqasi scrssqsivh sngntylewy
 20 61 lqkpgqspks liykvsnrfs gvpdrfsgsg sgtdftlkis rveaedlgvy ycfqgsyvpw
 121 tfgggtklei kradaaptvs ifppsseqlt sgasvvcfl nnfyprdinr kwkidgserq
 181 ngvlnswtdq dskdstysms st1l1tkdey erhnsytcea thktstspiv ksfnrnec

25 [0172] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая последовательность тяжелой цепи полной длины (вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG2b) 09D03 (SEQ ID NO: 112)

1 atgggcaggc ttacttcttc attcctgtta ctgattgtcc ctgcataatgt cctgtcccag
 61 gttactctaa aagagtctgg ccctgggata ttgcggccct cccagaccct cagtctgact
 121 tgggttttc ctgggttttc actgagcact tttgggttga gtgtaggctg gattcgtcag
 30 181 ctttcaggga agggtctggta gtggctggca cacatttgggt gggatgtatga taagtactat

35

40

45

241 aacccagccc ttaagagtgcg gtcacaatc tccaaggata cctccaaaaa ccaggtattc
 301 ctcagaatgcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaataggg
 361 gcggacgccc ttcctttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcctcagcc
 5 421 aaaacaacac ccccatcagt ctatccactg gcccctgggt gtggagatac aactggttcc
 481 tccgtgacct ctgggtgcct ggtcaagggg tacttccctg agccagtgc acgtacttgg
 541 aactctggat ccctgtccag cagtgtgcac accttcccag ctctcctgca gtctggactc
 601 tacactatga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggccaagtc aaccgtcacc
 10 661 tgcagcgttg ctcacccagc cagcagcacc acgggtggaca aaaaacttga gcccagcggg
 721 cccatttcaa caatcaaccc ctgtcctcca tgcaaggagt gtcacaaatg cccagctcct
 781 aacctcgagg gtggaccatc cgtcttcata ttccctccaa atatcaagga tgtactcatg
 841 atctccctga caccaaggt cacgtgtgtg gtgggtggatg tgagcgagga tgacccagac
 901 gtccagatca gctgggttgt gaacaacgtg gaagtacaca cagctcagac acaaaccat
 961 agagaggatt acaacagtac tatccgggtg gtcagcaccc tccccatcca gcaccaggac
 1021 tggatgagtg gcaaggagtt caaatgcaag gtgaacaaca aagacctccc atcaccatc
 1081 gagagaacca tctcaaaaat taaagggcta gtcagagctc cacaagtata cacttgccg
 1141 ccaccagcag agcagttgtc cagggaaagat gtcagtcata cttgcctggc cgtgggcttc
 20 1201 aaccctggag acatcagtgt ggagtggacc agcaatgggc atacagagga gaactacaag
 1261 gacaccgcac cagttcttga ctctgacggc tcttacttca tatatagcaa gctcaatatg
 1321 aaaaacaagca agtgggagaa aacagattcc ttctcatgca acgtgagaca cgagggtctg
 1381 aaaaattact acctgaagaa gaccatctcc cggctccgg gtaaa

25 [0173] Последовательность белка, определяющая последовательность тяжелой цепи полной длины (вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG2b)
 09D03 (SEQ ID NO: 113)

1 mgrltssfll livpayvlsq vtlkesgpgi lrpsqtlslt csfsgfslst fglsvgwirq
 30 61 psgkglewla hiwwdddkeyy npalksrlti skdtsknqvf lkianvdtad tatyycarig
 121 adalpfidywg qgttltvssa kttppsvypl apgcgdttgs svtsgclvkg yfpepvtvtw
 181 nsgslsssvh tfpallqsgl ytmsssvtvp sstwpsqtvt csvahpasst tvdkklepsg
 241 pistinpcpp ckechkcpap nleggpsvfi fppnikdvlm isltpkvtcv vvdvseddpd
 30 301 vqiswfvnnv evhtaqtqth redynstirv vstlpiqhqd wmsgkefkck vnnkdlpspi
 361 ertiskikgl vrapqvytlp ppaeqlsrkd vsltclvvfg npgdisvewt snghteenyk
 421 dtapvldsdg syfiysklnm ktskwektds fscnvrhegl knyylkktis rspgk

[0174] Последовательность нукleinовой кислоты, кодирующая последовательность легкой цепи полной длины (вариабельную область каппа-цепи и константную область)
 40 09D03 (SEQ ID NO: 114)

1 atgaggtgcc tagctgagtt cctggggctg cttgtgctct ggatccctgg agccattggg
 61 gatattgtgt tgactcagac tgccacccctct gtacctgtca ctccctggaga gtcagtatcc
 121 atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg
 181 ttcctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctccctgatat atcggatgtc caaccttgcc
 45 241 tcaggagtcc cagacaggtt cagtggcagt gggtaaggaa ctgctttcac actgagaatc
 301 agtagagtggtt aggctgagga tttttttttt tattactgtta tgcaacatct agaatatcct

361 ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaacggg ctgatgctgc accaactgta
 421 tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgttgcttc
 481 ttgaacaact tctacccca agacatcaat gtcaagtggaa agattgatgg cagtgAACGA
 5 541 caaaaatggtg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg
 601 agcagcaccc tcacattgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag
 661 gccactcaca agacatcaac ttcaacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgt

[0175] Последовательность белка, определяющая последовательность легкой цепи полной длины (вариабельную область каппа-цепи и константную область) 09D03 (SEQ ID NO: 115)

1 mrclaeeflgl lvlwipgaig divlqtqaps vpvtppgesvs iscrssksll hsngntylyw
 61 flqrpgqspq lliyrmnsla sgvpdrfsgs gsgtaftlri srveaedvgv yycmghleyp
 121 ftfgsgtkle ikradaaptv sifppsseql tsoggasvvcf lnnfyprdin vkwkidgser
 15 181 qngvlnswtd qdskdstysm sstlltkde yerhnsytce athktstspi vksfnrnec

[0176] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая последовательность тяжелой цепи полной длины (вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1) 11G01 (SEQ ID NO: 116)

20 1 atggaatgga gctgggtctc tctcttctc ctgtcagtaa ctacaggtgt ccactccca
 61 gttcagctgc aacagtctga cgctgagttg gtgaaacctg gagcttcagt gaagatatcc
 121 tgcaagggttt ctggctcacac cttcaactgac catattatcc actggatgaa gcagaggcc
 181 gaacagggcc tggaaatggat tggatataatt tattcttagag atggttatata taagtacaat
 25 241 gagaagttca agggcaaggc cacattgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg
 301 caggtcaaca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt tctgtgcaag gggttactat
 361 tatgctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctcagc caaaaacgaca
 421 ccccccattctg tctatccact ggccccctgga tctgctgccc aaactaactc catggtgacc
 481 ctgggatgcc tggtaaggg ctatccct gagccagtga cagtgcacct gaactctgga
 541 tccctgtcca gcgggtgtgca caccttccca gctgtcctgc agtctgaccc ctacactctg
 601 agcagctcag tgactgtccc ctccagcacc tggcccagcc agaccgtcac ctgcaacggt
 661 gcccacccgg ccagcagcac caaggtggac aagaaaattg tgcccaggaa ttgtgggtgt
 721 aaggcatttca tatgtacagt cccagaagta tcatctgtct tcattttccc cccaaagccc
 781 aaggatgtgc tcaccattac tctgactcct aaggtcacgt gtgttgtgg. agacatcagc
 841 aaggatgatc ccgaggtcca gttcagctgg tttgttagatg atgtggaggt gcacacagct
 901 cagacgcaac cccgggagga gcagttcaac agcactttcc gctcagtcag tgaacttccc
 961 atcatgcacc aggactggct caatggcaag gagttcaaat gcagggtcaa cagtcagct
 1021 ttccctgccc ccatcgagaa aaccatctcc aaaaccaaag gcagaccgaa ggctccacag
 1081 gtgtacacca ttccacccctcc caaggagcag atggccaagg ataaagtcaag tctgacctgc
 1141 atgataacag acttcttccc tgaagacatt actgtggagt ggcagtggaa tggcagcc
 1201 gcggagaact acaagaacac tcagccccatc atggacacag atggctctta cttcgtctac
 1261 agcaagctca atgtgcagaa gagcaactgg gagggcaggaa atacttcac ctgctctgtg
 1321 ttacatgagg gcctgcacaa ccaccatact gagaagagcc tctcccaactc tcctggtaaa

[0177] Последовательность белка, определяющая последовательность тяжелой цепи полной длины (вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1) 11G01

(SEQ ID NO: 117)

1 mewswvslff lsvttgvhsq vqlqqsdal vkgasvkis ckvsgytftd hiihwmkgrp
 61 eglewigyi yprdgyikyn ekfkgkatlt adkssstaym qvnslteds avyfcargyy
 5 121 yamdywgqgt svtvssaktt ppsvyplapg saaqtnsmvt lgclvkgyfp epvtvtwnsg
 181 slssgvhtfp avlqsdlytl sssvtvpsst wpsqtvtnv ahpasstkvd kkivprdcgc
 241 kpcictvpev ssvfifppkp kdvltitltp kvtcvvvdis kddpevqfsw fvdddevhta
 301 qtqpreeqfn stfrsvselp imhqdwlnk efkcrvnsaa fpapiekis ktkgrpkapq
 10 361 vytippkeq makdkvsltc mitdffpedi tviewqwnqpr aenykntqpi mdtdgsyfvy
 421 sklnvqksnw eagntftcsv lheglhnht ekslshspgk

[0178] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая последовательность легкой цепи полной длины (вариабельную область каппа-цепи и константную область) 11G01 (SEQ ID NO: 118)

15 1 atgaagttgc ctgtaggct gttggtgctg atgttctgga ttcctgcttc cagaagtgtat
 61 gttttgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc
 121 tcttgcagat ctatcagag cattgtacat agtattggaa acacctattt agaatggtag
 181 ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa ccgattttct
 20 241 ggggtcccag agaggttcag tggcagtggta tcagggacag atttcacact caagatcagc
 301 agagtggagg ctgaggatct gggagttat tactgcttca aaggttcaca tggccattc
 361 acgttcggct cggggacaaa gttggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc
 421 atcttcccac catccagtga gcagtttaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg
 481 aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaaga ttgatggcag tgaacgacaa
 541 aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc
 601 agcaccctca cggtgaccaa ggacgagttt gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc
 661 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagttca acaggaatga gtgt

30 [0179] Последовательность белка, определяющая последовательность легкой цепи полной длины (вариабельную область каппа-цепи и константную область) 11G01 (SEQ ID NO: 119)

1 mklpvrlvl mfwipasrsd vlmqtpls1 pvsldqasi scrssqsivh signtylewy
 61 lqkpgqspk1 liykvsnrfs gvperfsgsg sgtdftlkis rveaedlgvy ycfqgshvpf
 35 121 tfgsgtklei kradaaptvs ifppsseqlt sggasvvcfl nnfydkdinv kwkidgserq
 181 ngvlnswtdq dskdstysms stlltkdey erhnsytcea thktstspiv ksfnrnec

40 [0180] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая последовательность тяжелой цепи полной длины (вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1) 12A07 (SEQ ID NO: 120)

1 atgggatgga gctgtatcat tgcctcttg gtatcaacag ctacatgtgt ccactcccaag
 61 gtccaaactgc tgcagcctgg ggctgagctg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc
 121 tgcaagactt ctggctacac cttctccagc tactggatgc actgggtaaa gcagaggcct
 5 181 ggacaaggcc ttgagtggt cggaatgatt gatccttctg atgtttatac taactacaat
 241 ccaaagttca agggcaaggc cacattgact gttgacacat cctccagcac agcctacatg
 301 cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcggcttatt actgtgcaag aaactactct
 361 ggggactact ggggccaagg caccactctc acagttctt cagccaaaac gacaccccca
 10 421 tctgtctatc cactggcccc tggatctgct gcccaaacta actccatggt gaccctgggaa
 481 tgcctggta agggctattt ccctgagcca gtgacagtga cctggaaactc tggatccctg
 541 tccagcggtg tgcacacctt cccagctgtc ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc
 601 tcagtgactg tcccctccag cacctggccc agccagaccg tcacctgcaa cggtgcccac
 15 661 ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa attgtgccc gggattgtgg ttgttaagccct
 721 tgcataatgta cagtcccaga agtatacatct gtcttcatct tccccccaaa gcccaaggat
 781 gtgctcacca ttactctgac tcctaaggc acgtgtgttgg tggtagacat cagcaaggat
 841 gatcccggagg tccagttcag ctggtttggta gatgtgtgg aggtgcacac agtcagacg
 901 caaccccccagg aggagcagtt caacagcact ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg
 20 961 caccaggact ggctcaatgg caaggagttc aaatgcaggg tcaacagtgc agcttccct
 1021 gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac
 1081 accattccac ctcccaagga gcagatggcc aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata
 1141 acagacttct tccctgaaga cattactgtg gagtggcagt ggaatggca gccagcggag
 25 1201 aactacaaga acactcagcc catcatggac acagatggct ttacttcgt ctacagcaag
 1261 ctcaatgtgc agaagagcaa ctggggaggca ggaaataactt tcacctgctc tggttacat
 1321 gagggcctgc acaaccacca tactgagaag agcctctccc actctcctgg taaa

[0181] Последовательность белка, определяющая последовательность тяжелой цепи
 30 полной длины (вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1) 12A07
 (SEQ ID NO: 121)

1 mgwsciivll vstatcvhsq vql1qpgael vrpgrtsvkls cktsgytfss ywmhwvkqrp
 61 ggglewigmi dpsdvytnyn pkfkgkatlt vdtssstaym qlsslteds avyyccarnys
 121 gdywgqgttl tvssakttpp svyplapgsa aqtnsmvtlg clvkgyfpep vtvtwnsgsl
 35 181 ssgvhtfpav lqsdlytlss svtvpsstwp sqtvtnvah passtkvdkk ivprdcgckp
 241 cictvpevss vfifppkpkd vltitltpkv tcvvvdiskd dpevqfswfv ddvevhtaqt
 301 qpreeqfnst frsvselpim hqdwlngkef kcrvnsaafp apiektiskt kgrpkapqvy
 361 tipppkeqma kdkvsltcmi tdffpeditv ewqwngqpaе nykntqpimd tdgsyfvysk
 40 421 lnvqksnwea gntftcsvlh eglhnhhtek slshspgk

[0182] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая последовательность
 легкой цепи полной длины (вариабельную область каппа-цепи и константную область)
 12A07 (SEQ ID NO: 122)

45 1 atgaagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctggta ttccctgcttc cagcagtgtat
 61 gttttgatga cccaaattcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc

121 tctttagat ctgtcagag cattgtccat agtaatggaa acacctattt agaatggtag
 181 ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagttccaa ccgattttct
 241 ggggtcccaag acaggttcag tggcagtgg a cagggacag atttcacact caagatcagc
 5 301 agagtggagg ctgaggatct gggagttat tactgcttc aaggtcata tggccgtgg
 361 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc
 421 atcttccac catccagtga gcagttaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg
 481 aacaacttct accccagaga catcaatgtc aagtggaaaga ttgtatggcag tgaacgacaa
 10 541 aatgggtc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc
 601 agcaccctca cattgaccaa ggacgagttt gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc
 661 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt

[0183] Последовательность белка, определяющая последовательность легкой цепи полной длины (вариабельную область каппа-цепи и константную область) 12A07 (SEQ ID NO: 123)

1 mklpvrlvl mfwipasssd vlmtpqplsl pvsldqasi scrssqsivh sgnntylewy
 61 lqkpgqspkl liykvsnrf s gvpdrfsgsg sgtdftlkis rveaedlgvy ycfqgsyvpw
 121 tfgggtklei kradaaptvs ifppsseqlt sggasvvcfl nnfyprdinw kwkidgserq
 20 181 nglvlnswtdq dskdstysms stltltkdey erhnsytcea thktstspiv ksfnrnec

[0184] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая последовательность тяжелой цепи полной длины (вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1) 18H02 (SEQ ID NO: 124)

1 atgggttggc tgtggaaactt gctattcctg atggcagctg cccaaagtgc ccaagcacag
 25 61 atccagttgg tacagtctgg acctgaactg aagaaggctg gagaggcagt caagatctcc
 121 tgcaagtctt ctgggtatac cttcacaacc tatggatga gctgggtgaa acaggctcca
 181 ggaaggcctt taaaatggat gggctggata aacacctact ctggagtgcc aacatatgct
 241 gatgacttca agggacggtt tgccttctct ttggaaatcct ctgccagcac tgcctatttg
 30 301 cagatcaaca acctcaaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgcaag agggagggat
 361 ggttaccaag tggcctgggt tgcttactgg ggccaaggga cgctggtcac tgtcttgca
 421 gccaaaacga caccatc tgcctatcca ctggccctg gatctgctgc ccaaactaac
 481 tccatggtga ccctggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc
 541 tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccccttcc cagctgtcct gcagtcgtac
 601 ctctacactc tgagcagctc agtgaactgtc ccctccagca cctggcccaag ccagaccgtc
 661 acctgcaacg ttgcccaccc ggcacgcacc accaagggtgg acaagaaaaat tgtgcccagg
 721 gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc
 781 ccccaaaagc ccaaggatgt gtcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttg
 841 gtagacatca gcaaggatgt tcccgaggc cagttcagct ggtttgtaga ttagtggag
 901 gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc
 961 agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc
 021 aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggacgaccc
 081 aaggctccac aggtgtacac cattccaccc cccaaaggagc agatggccaa ggataaagtc
 141 agtctgacact gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgg gtggcagttgg

1201 aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct
 1261 tacttcgtct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc
 1321 acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac
 1381 tctcctggta aatga

5 [0185] Последовательность белка, определяющая последовательность тяжелой цепи полной длины (вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1) 18H02 (SEQ ID NO: 125)

10 1 mgwlwnllf1 maaaqsaqaq iqlvqsgpel kkpgeavkis ckssgytfitt ygmswvkqap
 61 gralkwmgwi ntysgvptya ddfkgrfaf lessastayl qinnlknedt atyfcargrd
 121 gyqvawfayw gqgtlvtvsa akttppsvyp lapgsaaqtn smvtlgclvk gyfpepvtv
 181 wnsgslssgv htfpavlqsd lytlsssvtv psstwpsqtv tcnvahpass tkvdkkivpr
 241 dcgckpcict vpevssvfif ppkpkdvlti tltpkvtcvv vdiskddpev qfswfvddve
 15 301 vhtaqtqpre eqfnstfrsv selpimhqdw lngkefkcrv nsAAFpapie ktisktkgrp
 361 kapqvytipp pkeqmakdkv sltcmitdff peditvewqw ngqpaenykn tqpimtdgs
 421 yfvysklnvq ksnweagntf tcsvlheglh nhhtekslsh spgk

20 [0186] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая последовательность легкой цепи полной длины (вариабельную область каппа-цепи и константную область) 18H02 (SEQ ID NO: 126)

1 atgttctcac tagctcttct cctcagtctt cttctcctct gtgtctctga ttctagggca
 61 gaaacaactg tgacccagtc tccagcatcc ctgtccatgg ctataggaga taaagtccacc
 121 atcagatgca taaccagcac tgatattgat gatgatatga actggttcca gcagaaggca
 181 ggggaacctc ctaagctcct tatttcagaa ggcaataactc ttctgtcctgg agtcccatcc
 241 cgattctccg gcagtggcta tggtagat tttatTTTcaattgaaaa catgtctct
 301 gaagatgtt cagattacta ctgtttgcaa agtgataact tgccgtacac gttcggaggg
 361 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttccacca
 421 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac
 481 cccagagaca tcaatgtcaa gtggaaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggtgtcctg
 541 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcaca
 601 ttgaccaagg acgagtagatga acgacataac agctataccgt gtagggccac tcacaagaca
 35 661 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag

25 [0187] Последовательность белка, определяющая последовательность легкой цепи полной длины (вариабельную область каппа-цепи и константную область) 18H02 (SEQ ID NO: 127)

40 1 mfsllallsl lllcvdsra ettvfqspas lsmaigdkvt ircitstdid ddmnwfqqkp
 61 geppkllise gntlrpgvps rfsgsgygtf fiftienmls edvadyyclq sdnlpvtfgg
 121 gtkleikrad aaptvsifpp sseqltsgga svvcflnnfy prdinvkwi dgserqngvl
 181 nswtdqdsd stysmsstlt ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn rnec

45 [0188] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая последовательность тяжелой цепи полной длины (вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1) 22A02 (SEQ ID NO: 128)

1 atgggatgga gctgtatcat tgcctcttg gtatcaacag ctacaggtgt ccactcccaag
 61 gtccaaactgc agcagcctgg ggctgagctg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc
 121 tgcaaggctt ctggctacac cttcaccaac tactggatgc actgggtaaa gcagaggcct
 181 ggacaaggcc ttgagtgatc cgaaatgatt gatcctctg atagttatac taactacaat
 241 ccaaagttca agggtaaggc cacattgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg
 301 cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcggcttatt actgtgcaag aaactactct
 361 ggggactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct cagccaaaac gacaccccca
 421 tctgtctatc cactggcccc tggatctgct gcccaaacta actccatgtt gaccctgggaa
 481 tgcctggtca agggctattt ccctgagcca gtgacagtga cctggaactc tggatccctg
 541 tccagcggtg tgcacacctt cccagctgtc ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc
 601 tcagtgactg tccccccag cacctggccc agccagaccg tcacctgcaa cggtgcccac
 661 cccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa attgtgcccga gggattgtgg ttgttaagcc
 721 tgcataatgta cagtcccaga agtatacatct gtcttcatct tccccccaaa gcccaaggat
 781 gtgctcacca ttactctgac tcctaaggc acgtgtgttgg tggtagacat cagcaaggat
 841 gatcccggagg tccagttcag ctggtttcta gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg
 901 caaccccggg aggagcagtt caacagcact ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg
 961 caccaggact ggctcaatgg caaggagttc aaatgcaggg tcaacagtgc agcttccct
 1021 gccccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc aaaggcagac cgaaggctcc acagggtgtac
 1081 accattccac ctcccaagga gcagatggcc aaggataaag tcagtctgac ctgcata
 1141 acagacttct tccctgaaga cattactgtg gagtggcagt ggaatggca gccagcggag
 1201 aactacaaga acactcagcc catcatggac acagatggct cttacttcgt ctacagcaag
 1261 ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca gggaaatactt tcacctgctc tgtgttacat
 1321 gagggcctgc acaaccacca tactgagaag agcctctccc actctcctgg taaa

[0189] Последовательность белка, определяющая последовательность тяжелой цепи
 30 полной длины (вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1) 22A02
 (SEQ ID NO: 129)

1 mgwsciivll vstatgvhsq vqlqqppgael vrpgrtsvkls ckasgytftn ywmhwvkqrp
 61 gqglewigmi dpsdsytnyn pkfkkgkatlt vdtssstaym qlssltseds avyycarnys
 121 gdywgqgttl tvssakttpp svyplapgsa aqtnsmvtlg clvkgyfpep vtvtnsgsl
 181 ssgvhtfpav lqsdlytlss svtvpsstwp sqtvtnvah passtkvdkk ivprdcgckp
 241 cictvpevss vfifppkpkd vltitltpkv tcvvvdiskd dpevqfswfv ddvevhtaqt
 301 qpreeqfnst frsvselpim hqdwlngkef kcrvnsaafp apiektiskt kgrpkapqvy
 361 tipppkeqma kdkvsltcmi tdfppeditv ewqwnqppae nykntqpmid tdgsyfvysk
 421 lnvqksnwea gntftcsvlh eglhnhtek slshspgk

[0190] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая последовательность
 легкой цепи полной длины (вариабельную область каппа-цепи и константную область)
 22A02 (SEQ ID NO: 130)

1 atgaagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttcctgcttc cagcagtat
 61 gtttgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc
 121 tcttcagat ctgtcagag cattgtacat agtaatggaa acacctattt agaatggat
 5 181 ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagttccaa ccgattttct
 241 ggggtcccaag acaggttcag tggcagtggaa tcagggacag atttcacact caagatcagc
 301 agagtggagg ctgaggatct gggagttat tattgcttca aaggttcata tgccgtgg
 361 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc
 10 421 atcttcccac catccagtga gcagttaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgccttc
 481 aacaacttct accccagaga catcaatgtc aagtggaa ttagtggcag tgaacgacaa
 541 aatgggtc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc
 601 agcaccctca cattgaccaa ggacgagttt gaaacgacata acagctatac ctgtgaggcc
 15 661 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagttca acaggaatga gtgt

[0191] Последовательность белка, определяющая последовательность легкой цепи полной длины (вариабельную область каппа-цепи и константную область) 22A02 (SEQ ID NO: 131)

20 1 mklpvrlvl mfwipasssd vlmtpqplsl pvsldqasi scrssqsivh sngntylewy
 61 lqkpgqspkl liykvsnrfs gvpdrfsgsg sgtdftlkis rveaedlgvy ycfqgsyvpw
 121 tfgggtklei kradaaptvs ifppsseqlt sggasvvcfl nnfyprdinw kwkidgserq
 181 ngvlnswtdq dskdstysms stltltkdey erhnsytcea thktstspiv ksfnrnec

25 [0192] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая последовательность тяжелой цепи полной длины (вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1) 24C05 (SEQ ID NO: 132)

1 atgaacttcg ggctcagctt gatgttcctt gtccttgtt taaaagggtt ccagtgttag
 61 gtgcagctgg tggaatctgg gggaggctta gtgaagcctg gagggtccct gaaactctcc
 30 121 tgtgcagcct ctggattcac tttcagtgac tatgccatgt cttgggttcg ccagactccg
 181 gaaaagagggc tggagtggtt cgcaaccatt agtgtggtg gtacttacac ctactatcca
 241 gacaatgtaa agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacaa cctgtacctg
 301 caaatgagcc atctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag agaatgggt
 361 gattacgacg gatttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctcggccaaa
 421 acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctggccaaac taactccatg
 481 gtgaccctgg gatgcctggt caagggttat ttccctgagc cagtgacagt gacctggAAC
 541 tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac
 601 actctgagca gctcagtgac tgtccccctcc agcacctggc ccagccagac cgtcacctgc
 661 aacgttgccc acccgccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt
 721 ggttgtaagg cttgcataatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttccccca
 781 aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac
 841 atcagcaagg atgatcccgaa ggtccagttc agctggttt tagatgtatgt ggaggtgcac
 901 acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca cttcccgctc agtcagtgaa

961 cttcccatca tgcaccagga ctggctaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt
 1021 gcagcttcc ctgccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct
 1081 ccacaggtgt acaccattcc acctccaaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg
 5 1141 acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg
 1201 cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc
 1261 gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaatac tttcacctgc
 1321 tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct
 10 1381 ggtaaa

[0193] Последовательность белка, определяющая последовательность тяжелой цепи полной длины (вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1) 24C05 (SEQ ID NO: 133)

15 1 mnfglslmfl vlvlgvqce vqlvesgggl vkgpgslkls caasgftfsd yamswvrqtp
 61 ekrleuvati sdggtyttyp dnvkgrftis rdnaknnlyl qmshlksedt amyyccarewg
 121 dydgdwywgg gttltvssak tppsvypla pgssaaqtnsm vtlgclvkgy fpepvtvtwn
 181 sgsllssgvht fpavlqsdly tlsssvtvpstwpsqtvtc nvahpasstk vdkkivprdc
 241 gckpcictvp evssvfifpp kpkdvltitl tpkvtcvvvd iskddpevqf swfvddvevh
 20 301 taqtqpreeq fnstfrsvse lpimhqdwln gkefkcrvns aafpapiekt isktkgrpka
 361 pqvyytipppk eqmakdkvsl tcmtdffpe ditvewqwng qpaenykntq pimtdtgfsyf
 421 vysklnvqks nweagntftc svlheglhn htekslshsp gk

[0194] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая последовательность легкой цепи полной длины (вариабельную область каппа-цепи и константную область) 24C05 (SEQ ID NO: 134)

1 atggacatga gggttcctgc tcacgtttt ggcttcttgt tgctctgggt tccaggtacc
 61 agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccttat ctgcctctct gggagaaaaga
 121 gtcagtctca cttgtcgggc aagttaggaa attagtgggt acttaagctg gcttcagcag
 181 aaaccagatg gaactattaa acgcctgatc tacgcccgcac ccactttaga ttctgggtc
 241 ccaaaaaggt tcagtgccag taggtctggg tcagattatt ctctcaccat cggcagcctt
 301 gagtctgaag atcttgcaga ctattactgt ctacaatatg atagttatcc gtacacgttc
 361 ggagggggga ccaagctgga aataaaaacgg gctgatgctg caccaactgt atccatcttc
 35 421 ccaccatcca gtgagcagtt aacatctgga ggtgcctcag tcgtgtgctt cttgaacaac
 481 ttctacccca gagacatcaa tgtcaagtgg aagattgtatg gcaagtgaacg aaaaaatggt
 541 gtcctgaaca gttggactga tcaggacagc aaagacagca cttacagcat gagcagcacc
 601 ctcacattga ccaaggacga gtatgaacga cataacagct atacctgtga ggccactcac
 40 661 aagacatcaa ttccacccat tgtcaagagc ttcaacagga atgagtgt

[0195] Последовательность белка, определяющая последовательность легкой цепи полной длины (вариабельную область каппа-цепи и константную область) 24C05 (SEQ ID NO: 135)

45 1 mdmrvpahvf gflllwfpkt rcdiqmtqsp ssllsasler vsltcrasqe isgylswlqq
 61 kpdtikrli yaastldsgv pkrfsgsrsg sdysltigsl esedladyyt lqydsypytf
 121 gggtkleikr adaaptvsif ppsseqltsg gasvvcflnn fyprdinvkw kidgserqng
 181 vlnswtdqds kdstysmsst ltlkdeyer hnsytceath ktstspivks fnrnec

[0196] Для удобства в таблице 4 приведена карта соответствий, показывающая соотношение между последовательностями полной длины антител, описанных в данном 5 примере, с таковыми, представленными в списке последовательностей.

5 Таблица 4

SEQ ID NO.	Нуклеиновая кислота или белок
108	Тяжелая вариабельная 04D01 + константная IgG1 - нуклеиновая кислота
109	Тяжелая вариабельная 04D01 + константная IgG1 - белок
110	Каппа вариабельная 04D01 + константная - нуклеиновая кислота
111	Каппа вариабельная 04D01 + константная - белок
112	Тяжелая вариабельная 09D03 + константная IgG2b - нуклеиновая кислота
113	Тяжелая вариабельная 09D03 + константная IgG2b - белок
114	Каппа вариабельная 09D03 + константная - нуклеиновая кислота

10 Табл. 4 (прод.)

SEQ ID NO.	Нуклеиновая кислота или белок
115	Каппа вариабельная 09D03 + константная - белок
116	Тяжелая вариабельная 11G01 + константная IgG1 - нуклеиновая кислота
117	Тяжелая вариабельная 11G01 + константная IgG1 - белок
118	Каппа вариабельная 11G01 + константная - нуклеиновая кислота
119	Каппа вариабельная 11G01 + константная - белок
120	Тяжелая вариабельная 12A07 + константная IgG1 - нуклеиновая кислота
121	Тяжелая вариабельная 12A07 + константная IgG1 - белок
122	Каппа вариабельная 12A07 + константная - нуклеиновая кислота
123	Каппа вариабельная 12A07 + константная - белок
124	Тяжелая вариабельная 18H02 + константная IgG1 - нуклеиновая кислота
125	Тяжелая вариабельная 18H02 + константная IgG1 - белок
126	Каппа вариабельная 18H02 + константная - нуклеиновая кислота
127	Каппа вариабельная 18H02 + константная - белок
128	Тяжелая вариабельная 22A02 + константная IgG1 - нуклеиновая кислота
129	Тяжелая вариабельная 22A02 + константная IgG1 - белок
130	Каппа вариабельная 22A02 + константная - нуклеиновая кислота

SEQ ID NO.	Нуклеиновая кислота или белок
131	Каппа вариабельная 22A02 + константная - белок
132	Тяжелая вариабельная 24C05 + константная IgG1 - кислота нуклеиновая
133	Тяжелая вариабельная 24C05 + константная IgG1 - белок
134	Каппа вариабельная 24C05 + константная - нуклеиновая кислота
135	Каппа вариабельная 24C05 + константная - белок

35 Пример 3 - Связывающие аффинности

[0197] Связывающие аффинности и кинетику связывания моноклональных антител 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05 с рекомбинантным человеческим ErbB3/Fc слитым белком (rhErbB3-Fc) измеряли с помощью поверхностного плазмонного резонанса с использованием прибора Biacore® T 100 (Biacore).

40 [0198] Антитело кролика к IgG мыши (Biacore, № по кат. BR-1008-38)

иммобилизировали на сенсорных чипах CM4 с карбоксиметилированным декстраном (Biacore, № по кат. BR-1005-34) путем аминного связывания (BIAcore, № по кат. BR-1000-50) с использованием стандартного протокола связывания в соответствии с инструкциями поставщика. Анализы проводили при 25°C с использованием PBS (Invitrogen, № по кат. 14040-133), содержащего 0,05% сурфактанта P20 (Biacore, № по кат. BR-1000-54) в качестве подвижного буфера.

[0199] Антитела захватывались в отдельные проточные ячейки при скорости потока 10 мкл/мин. Время впрыскивания варьировали для каждого антитела так, чтобы достичь

5 R_{max} между 30 и 60 RU. Буфер или rhErbB3-Fc, разведенный в подвижном буфере, впрыскивали последовательно над стандартной поверхностью (без захваченных антител) и активной поверхностью (тестируемые антитела) в течение 300 секунд при 60 мкл/мин. Фазу диссоциации контролировали в течение вплоть до 3600 секунд. Поверхность затем регенерировали путем двух 60-секундных впрыскиваний 10 м глицина-HCl, pH 1,7 (получен из глицина pH 1,5 (Biacore, № по кат. BR-1003-54) и pH 2,0 (Biacore, № по кат. BR-1003-55)) при скорости потока 60 мкл/мин. Протестированный диапазон концентраций rhErbB3-Fc составил от 0,125 нМ до 20 нМ.

10 [0200] Кинетические параметры определяли с использованием кинетической функции программного обеспечения BIAevaluation (Biacore) с вычитанием двойного контроля. Определяли кинетические параметры для каждого антитела, k_a (константа скорости ассоциации), k_d (константа скорости диссоциации) и K_D (равновесная константа диссоциации). Кинетические значения моноклональных антител относительно rhErbB3-Fc при 25°C суммируются в таблице 5.

Таблица 5							
Антитело	k_a (1/Ms)	Стандартное отклонение	k_d (1/s)	Стандартное отклонение	K_D (M)	Стандартное отклонение	n
04D01	3,8E+05	3,0E+04	9,3E-05	1,9E-05	2,5E-10	5,6E-11	5
09D03	2,7E+05	3,2E+04	2,0E-05	1,2E-05	8,0E-11	5,5E-11	3
11G01	2,7E+05	9,2E+04	2,2E-05	9,6E-06	9,1E-11	5,5E-11	4
12A07	6,2E+05	8,1E+04	1,9E-04	1,0E-04	3,0E-10	1,4E-10	3
18H02	2,8E+05	3,1E+04	2,5E-05	8,8E-06	9,1E-11	3,7E-11	4
22A02	7,0E+05	8,1E+04	2,2E-04	1,4E-04	3,2E-10	2,4E-10	3
24C05	1,5E+06	2,0E+05	9,2E-06	3,0E-06	6,5E-12	2,8E-12	4

25 [0201] Данные в таблице 5 демонстрируют, что антитела связывают rhErbB3 с K_D около 350 пМ или менее, 250 пМ или менее, 200 пМ или менее, 150 пМ или менее, 100 пМ или менее, 50 пМ или менее, или 10 пМ или менее.

Пример 4 - Активность нейтрализации

30 [0202] В этом примере антитела, полученные в примере 1, тестировали на способность ингибировать связывание rhErbB3 с NRG1- β 1 и NRG1- α 1. Антитела тестировали путем электрохемилюминесцентного анализа (ECL) в отношении ингибирования связывания hErbB3 с NRG1- β 1. 96-лун очные стандартные планшеты для связывания MA2400 (Meso Scale Discovery, № по кат. L15XA-6) покрывали 50 мкл 0,5 мкг/мл rhErbB3/Fc (R&D systems, № по кат. 348-RB) в PBS (Invitrogen, № по кат. 14040-133) в течение ночи при 4°C без встряхивания. Эти планшеты впоследствии промывали три раза PBS + 0,1% Tween20 (Sigma P5927) и блокировали 200 мкл PBS, содержащим 5% BSA (Sera Care Life Sciences, № по кат. AP-4510-80), в течение 1,5 часа при комнатной температуре. После 3-х раз промывания планшетов PBS, в планшеты добавляли 25 мкл разведения антитела в течение еще одного часа при комнатной температуре со встряхиванием. Лиганд NRG1- β 1 (R&D Systems, № по кат. 377-HB, 26 кДа) добавляли в лунки в конечной концентрации 0,25 мкг/мл. Планшеты промывали три раза PBS и инкубировали с 25 мкл 1 мкг/мл биотинилированного антитела к NRG1- β 1 человека (R&D systems, Кат. №BAF377), преинкубированного в течение одного часа с SULTO-TAG Streptavidin (Meso Scale Discovery, № по кат. R32AD-5), в течение часа при комнатной температуре со встряхиванием. Эти планшеты затем промывали три раза PBS, и в каждую лунку добавляли 150 мкл IX буфера для считывания (Meso Scale Discovery, № по кат. R92TC-1) перед тем, как планшеты анализировали на приборе Sector® Imager 2400 (Meso Scale Discovery).

[0203] Взаимодействие NRG1- β 1 с ErbB3 ингибировалось антителами 04D01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05 (ФИГ.6А). Взаимодействие NRG1- β 1 с rhErbB3 усиливалось антителом 09D03, а кроме того антителом 11G01 (ФИГ.6В).

[0204] Значения IC₅₀ для антитела мыши к ErbB3 человека в отношении нейтрализации

⁵ связывания NRG1- β 1 с rhErbB3 для антител (т.е. 04D01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05) были вычислены и суммированы в табл.6.

Таблица 6

Антитело	IC ₅₀ (нМ)		
	Среднее	Стандартное отклонение	n
04D01	0,2232	0,0711	4
12A07	0,2351	0,0530	4
18H02	0,3460	0,0873	4
22A02	0,2418	0,0755	4
24C05	0,3367	0,0764	4

¹⁵ [0205] Результаты показывают, что антитела 04D01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05 эффективно нейтрализуют связывание NRG1- β 1 с rhErbB3. Антитела 09D03 и 11G01 усиливали связывание hNRG1- β 1 с hErbB3.

²⁰ [0206] Антитела тестировали посредством анализа ECL в отношении ингибирования связывания hErbB3 со вторым лигандом ErbB3, NRG1- α 1. Для анализа ингибирования связывания NRG1- α 1 с rhErbB3 использовали тот же метод, что для NRG1- β 1, за исключением следующих изменений: концентрации помещенных rhErbB3/Fc (R&D 4518-RB) и лиганда NRG1- α 1 (Thermo Scientific, RP-317-P1AX) составляли 1 мкг/мл и 1,5 мкг/мл, соответственно.

²⁵ [0207] Взаимодействие NRG1- α 1 с rhErbB3 ингибировалось 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05 IgG1 и усиливалось антителом 09D03 (ФИГ.7).

Пример 5 - Связывание с доменом II ErbB3

³⁰ [0208] В этом примере антитела, полученные в примере 1, тестировали на связывание с доменом димеризации (домен 2) hErbB3-ECD. Домен 2 hErbB3 (118 аминокислот, позиция 210-327) клонировали на место домена 2 Her2 (119 аминокислот, позиция AA220-338) в receptor Her2 полной длины. Гибридный конструкт Her2/3d2 клонировали в pLenti6.3 и упаковывали путем временной трансфекции клеток 293T в лентивирус с использованием ViraPowerTM Lentiviral Support Kit (Invitrogen, № по кат. K497000). CHO клетки инфицировали лентивирусом, экспрессирующим гибридный белок Her2/3d2. Связывание антител к ErbB3 гибридомных супернатантов с Her2/3d2 тестировали на ³⁵ этих генномодифицированных клетках CHO путем ECL с меченными серой антителами к антителам мыши. Данные о связывании гибридомных супернатантов с химерным белком Her2/3d2, экспрессированным на поверхности CHO клеток, суммируются на ФИГ.8. Эти результаты показывают, что антитела 09D03 и 11G01 связывались с доменом II ErbB3, AA210-327.

⁴⁰ [0209] Пример 6 - Антипролиферативная активность

Данный пример описывает характеристику антител, полученных в примере 1, в отношении их способности ингибировать NRG1- β 1-зависимую пролиферацию клеток. Антитела тестировали в клеточной системе BaF/3, разработанной для экспрессии как Her2, так и ErbB3 человека, и в клетках рака молочной железы MCF7 человека, ⁴⁵ которые в естественных условиях экспрессируют Her2 и ErbB3 и растут в ответ на стимуляцию NRG1- β 1.

[0210] Клетки BaF/3 инфицировали двумя лентивирусами, разработанными для экспрессии Her2 человека или ErbB3 человека. Инфицированные клетки отбирали с

использованием бластицидина (15 мкг/мл; Invitrogen, № по кат. R21001), и индивидуальные колонии выделяли и тестировали на экспрессию обоих рецепторов. Клоны, экспрессирующие Her2/ErbB3, поддерживали в культуре под бластицидиновым отбором с [80% средой RPMI 1640 (GIBCO, № по кат. 11875-093), 10% эмбриональной 5 бычьей сывороткой (GIBCO, № по кат. 10438-026) и 10% кондиционированной клетками WEHI средой {90% среда Дульбекко, модифицированная по способу Исков (GIBCO, № по кат. 12440053), 10% эмбриональная бычья сыворотка (GIBCO, № по кат. 10438-026) +2 mM L-глутамина (GIBCO, № по кат. 25030-081)+0,0025 mM меркаптоэтанола (Invitrogen, № по кат. 21985-023)}]. Для скрининга в отношении антител, антагонистичных 10 к ErbB3, клетки промывали PBS и выращивали в отсутствии бластицидина и кондиционированной WEHI среды. Анализы проводили в 96-луночном планшете (5000 клеток на лунку) в присутствии NRG1- β 1 (100 нг/мл) и различных концентраций антител (0,018-5000 нг/мл в конечном объеме 100 мкл). МТТ-анализы (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид) проводили через 3-4 дня после стимуляции NRG1- β 1. 15

[0211] Пример дозозависимого ингибиования NRG1- β 1-зависимой пролиферации клеток Her2/ErbB3-BaF/3 антителами мыши к ErbB3 человека показан на ФИГ.9. Данные по ингибиованию NRG1- β 1-зависимой пролиферации клеточной линии Her2/ErbB3-BaF/3 моноклональными антителами (т.е. 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 и 20 24C05) суммированы в таблице 7.

Таблица 7

Her2/ErbB3-BaF/3, NRG1- β 1-зависимая пролиферация

Антитело	IC ₅₀ (нМ) - Среднее	Стандартное отклонение	n
04D01	0,373	0,061	3
09D03	1,395	0,268	3
11G01	1,934	0,116	3
12A07	0,854	0,059	3
18H02	1,930	0,276	3
22A02	1,291	0,151	3
24C05	0,145	0,031	3

[0212] Результаты в таблице 7 показывают, что антитела 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05 сильно ингибировали NRG1- β 1-индуцированную пролиферацию клеток BaF/3, экспрессирующих Her2/ErbB3.

[0213] Клетки MCF7 (ATCC, № по кат. HTB-22) содержали как рекомендовано ATCC. Клетки высевали по 5000 клеток на лунку в 96-луночный планшет. Клетки подвергали 35 голоданию в течение ночи в отсутствие сыворотки. На следующий день к клеткам добавляли NRG1- β 1 (40 нг/мл) и различные концентрации антител (12,8 пг/мл - 20 мкг/мл в 100 мкл конечного объема). МТТ-анализы (3-(4,5-Диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид) проводили через 3-4 дня после стимуляции NRG1- β 1.

[0214] Пример дозозависимого ингибиования NRG1- β 1-зависимой пролиферации клеток MCF7 антителами мыши к ErbB3 человека показан на ФИГ.10. Данные по ингибиованию NRG1- β 1-зависимой пролиферации клеток MCF7 моноклональными антителами 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05 суммированы в таблице 8.

Таблица 8

Клетки MCF7, NRG1- β 1-зависимая пролиферация

Антитело	IC ₅₀ (нМ) - среднее	Стандартное отклонение	n
04D01	0,47	0,23	3

09D03	2,28	0,60	3
11G01	1,98	1,34	3
12A07	0,74	0,48	3
18H02	1,00	0,20	3
22A02	1,62	0,60	3
24C05	0,39	0,04	3

[0215] Результаты в таблице 8 демонстрируют, что антитела 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05 сильно ингибировали NRG1- β 1-индуцированную пролиферацию клеток MCF7.

[0216] Антитела, полученные в примере 1, также тестировали на их способность ингибировать пролиферацию экспрессирующих ErbB3 человеческих раковых клеток. Клетки рака молочной железы SKBR-3 сверхэкспрессируют Her2 и чувствительны к Her2-специфичным ингибиторным антителам.

[0217] Клетки SKBR-3 (ATCC, № по кат. HTB-30) содержали как рекомендовано ATCC. Клетки высевали по 5000 клеток на лунку в 96-луночном планшете в присутствии 5 мкг/мл антител, но без экзогенного NRG1- β 1. MTT-анализы (3-(4,5-Диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид) проводили через три дня культивирования.

[0218] Пример ингиbирования пролиферации клеток SKBR-3 антителами мыши к ErbB3 человека показан на ФИГ.11. Результаты на ФИГ.11 показывают, что антитела 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05 ингибировали пролиферацию клеток SKBR-3.

Пример 7 - Ингиbирование нисходящего сигнального пути

[0219] Этот пример описывает характеристику антител, полученных в примере 1, в отношении их способности ингибировать NRG1- β 1-зависимое фосфорилирование ErbB3 и нисходящей киназы Akt, как индикатор для активации PI3K. Эти антитела также тестировали на их способность ингибировать фосфорилирование в равновесном состоянии ErbB3 и протеинкиназы Akt в экспоненциально растущих клетках.

[0220] Клетки рака молочной железы SKBR-3 и MCF7 и клетки рака предстательной железы DU145 содержали, как рекомендовано ATCC. Клетки подвергали голоданию в течение ночи при 0% FBS, обрабатывали в течение одного часа 5 мкг/мл антител с последующей стимуляцией NRG1- β 1. Лизаты либо анализировали посредством ELISA с использованием набора Phospho-ErbB3 от R&D Systems (№ по кат. DYC1769) или набора Phospho-Akt ELISA от Cell Signaling (№ по кат. 7143).

[0221] Пример ингиbирования индуцированного NRG1- β 1 фосфорилирования ErbB3 в клетках SKBR-3 антителами мыши к ErbB3 человека показан на ФИГ.12. Результаты на ФИГ.12 продемонстрировали, что антитела 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05 ингибировали по меньшей мере на 50% фосфорилирование ErbB3, индуцированное NRG1- β 1 в клетках SKBR-3.

[0222] Пример ингиbирования индуцированного NRG1- β 1 фосфорилирования Akt в клетках MCF7 и DU145 антителами мыши к ErbB3 человека показан на ФИГ.13А и ФИГ.13В соответственно. Результаты на ФИГ.13А и 13В продемонстрировали, что антитела 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05 ингибировали по меньшей мере на 80% фосфорилирование Akt в ответ на NRG1- β 1 как в MCF7, так и DU145 клетках.

[0223] Способность антител к ErbB3 ингибировать состояние равновесного фосфорилирования ErbB3 и Akt в клетках рака молочной железы линии SKBR-3 и рака поджелудочной железы линии BxPC3 тестировали, обрабатывая эти экспоненциально растущие клетки в течение часа в присутствии антител при 5 мкг/мл.

[0224] Вестерн-блот анализ этих экспериментов продемонстрировал, что антитела

04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05 ингибировали уровень равновесного состояния фосфорилирования Akt и ErbB3 как в клетках SKBR-3, так и клетках BxPC3.

Пример 8 - Ингибиование индуцированного NRG1- β 1 фосфорилирования EGFR

[0225] В этом примере антитела, полученные в примере 1, тестировали на их

способность ингибировать NRG1- β 1-зависимое фосфорилирование EGFR в линии NCI/ADR-RES клеток рака яичника. Клетки NCI/ADR-RES (DTP/DCTD NCI хранилище опухолей) подвергали голоданию в течение ночи в 0% FBS, предварительно обрабатывали антителом (5 мкг/мл) в течение одного часа с последующей стимуляцией NRG1- β 1 (20 нг/мл) в течение 15 минут. Фосфорилирование EGFR на тирозине 1068 анализировали путем вестерн-блота. Результаты этого эксперимента продемонстрировали, что антитела 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05 ингибировали фосфорилирование EGFR в ответ на NRG1- β 1 в клетках NCI/ADR-RES.

Пример 9 - Ингибиование индуцированного EGF фосфорилирования ErbB3

[0226] В этом примере антитела, полученные в примере 1, тестировали на их

способность ингибировать EGF-зависимое фосфорилирование ErbB3 в сверхэкспрессирующих EGFR эпидермоидных раковых клетках линии A431. Клетки A431 (ATCC, № по кат. CRL-1555) подвергали голоданию в течение ночи в 0% FBS, предварительно обрабатывали антителом (5 мкг/мл) в течение одного часа с последующей стимуляцией EGF (R&D Systems, № по кат. 236-EG) (50 нг/мл) в течение 15 минут. Фосфорилирование ErbB3 анализировали путем вестерн-блота. Результаты этого эксперимента продемонстрировали, что антитела 04D01, 09D03, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05 в разной степени ингибировали фосфорилирование ErbB3 в ответ на EGF в клетках A431.

Пример 10 - Ингибиование индуцированного NRG1- β 1 образования гетеродимера

Her2/ErbB3

[0227] Этот пример описывает характеристику антител, полученных в примере 1, в отношении их способности ингибировать образование димера Her2/ErbB3 в ответ на NRG1- β 1 в клетках SKBR-3. Клетки рака молочной железы SKBR-3 подвергали голоданию в течение ночи в 0% FBS, обрабатывали в течение одного часа 5 мкг/мл

антитела с последующей стимуляцией NRG1- β 1 (30 нг/мл, 30 мин). Лизаты иммунопреципитировали антителом к Her2 (R&D Systems, № по кат. BAF1129) и анализировали путем вестерн-блота с поликлональным антителом к ErbB3 (Santa Cruz, № по кат. SC285).

[0228] Результаты этого эксперимента продемонстрировали, что антитела 04D01,

09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05 ингибировали индуцированное NRG1- β 1 образование димера Her2/ErbB3 в клетках SKBR-3.

Пример 11 - Ингибиование роста ксенотрансплантата опухоли BxPC3

[0229] Способность моноклональных антител мыши, полученных в примере 1, ингибировать рост опухоли тестировали в модели ксенотрансплантата BxPC3

поджелудочной железы. Клетки BxPC3 поджелудочной железы человека выращивали в культуре при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO₂, с использованием среды RMPI, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки. Клетки BxPC3 подкожно

инокулировали в бок 8-недельных самок мышей CB.17 SCID (Taconic Labs) по 10×10⁶ клеток на мышь в 50% матригеле (BD Biosciences, № по кат. 356237). Измерения опухоли проводили два раза в неделю с использованием штангенциркуля. Объем опухоли рассчитывали с использованием формулы: ширина × ширина × длина/2. Когда опухоли достигали приблизительно 200 мм³, мышей рандомизировали в 9 групп по 10 мышей

каждая. Одна группа получала PBS, а другая получала IgG-контроль (huIgG). Каждая из остальных восьми групп получала одно из антител 04D01, 09D03, 18H02, 11G01, 24C05, 22A02 или 12A07. Все антитела давали дозами при 20 мг/кг массы тела два раза в неделю путем внутрибрюшинной инъекции в течение 6 недель. Объемы опухолей и 5 массы тела мышей записывали два раза в неделю. Ингибирование роста опухоли анализировали путем ANOVA и выражали как процент ингибирования по сравнению с PBS-контролем.

[0230] Результаты на ФИГ.14 показывают, что антитело 24C05 ингибировало рост опухоли на 76% в этой модели ($p<0,001$). Антитела 04D01, 18H02 и 11G01 также 10 ингибировали рост опухоли в этой модели на 64%, 71% и 72% соответственно ($p<0,001$). Антитела 12A07 и 22A02 продемонстрировали наименьшую активность, т.е. почти 40% ингибирование роста опухоли, в то время как антитело 09D03 дало 60% ингибирование роста опухоли в этой модели.

Пример 12 - Гуманизация антител к ErbB3

А. Конструирование гуманизированных и химерных антител к ErbB3

[0231] Этот пример описывает гуманизацию антитела мыши, обозначенного 24C05, и характеристику получившихся в результате гуманизированных антител.

Гуманизированные антитела к ErbB3 были разработаны с использованием способа SUPERHUMANIZATION™ (Arana Therapeutics Ltd. and Hwang, W. Y. et al. (2005) METHODS

20 36: 35-42) или способа пересадки CDR с обратными мутациями (некоторые остатки каркаса человека заменили на остатки мыши) (смотри, например, патенты США №№5530101; 5693761; 5693762; 5585089; 6180370; 7022500). За исключением тяжелой цепи CDR₁, использовали определения CDR по Kabat для пересадки CDR на каркасы 25 человека. Комбинацию определений по Kabat и Chothia использовали для пересадки тяжелого CDR₁. Разработанные последовательности аминокислот были преобразованы в кодон-оптимизированные последовательности ДНК и синтезированы с помощью DNA2.0, Inc с включением (в следующем порядке): 5' рестрикционного сайта HindIII, консенсусной последовательности Козак, аминотерминальной сигнальной 30 последовательности, гуманизированной вариабельной области, IgG1 человека или каппа-константной области, стоп-кодона и 3' рестрикционного сайта EcoRI.

Дополнительно, одна гуманизированная тяжелая цепь, Sh24C05 Hv3-11 Heavy IgG1, была мутирована с использованием ПЦР с перекрывающимися праймерами для усиления гуманизации, приводящей к образованию Sh24C05 Hv3-11 N62S тяжелой цепи IgG1. Была также создана человеческая версия IgG2 тяжелой цепи Sh24C05 Hv3-11 N62S.

[0232] Гуманизированные в соответствии со способом SUPERHUMANIZATION™ цепи антител к ErbB3, как описано в данном документе, обозначаются с префиксом "Sh" перед именем цепи антитела. Цепи антител к ErbB3, гуманизированные способом пересадки CDR с обратными мутациями, как описано в данном документе, обозначаются с префиксом "Hu" перед именем цепи антитела.

[0233] Химерные (вариабельная область мыши и константная область человека) тяжелые 24C05 (IgG1 человека) и легкие (каппа человека) цепи также были сконструированы. Вариабельные области мыши были слиты с константной областью человека с использованием ПЦР с перекрывающимися праймерами, включая (в следующем порядке): 5' HindIII рестрикционный сайт, консенсусную последовательность Козак, аминотерминальную сигнальную последовательность, вариабельную область мыши, IgG1 человека или каппа-константную область, стоп-кодон и 3' сайт рестрикции EcoRI.

[0234] Гуманизированные и химерные тяжелые цепи субклонировали в pEE6.4 (Lonza

Biologics) с помощью сайтов HindIII и EcoRI с использованием In-Fusion™ PCR cloning (Clontech). Гуманизированные и химерные легкие каппа-цепи субклонировали в pEE14.4 (Lonza Biologics) с помощью сайтов HindIII и EcoRI с использованием In-Fusion™ PCR cloning.

- 5 [0235] Цепи гуманизированных антител или цепи химерных антител временно трансфицировали в клетки 293T для продукции антитела. Антитело либо очищали, либо использовали в супернатанте клеточной культуральной среды для последующего анализа *in vitro*. Связывание химерных и гуманизированных антител с ErbB3 человека измеряли, как описано ниже. Результаты суммируются в таблице 15.
- 10 [0236] Дополнительно, некоторые комбинации тяжелых и легких цепей гуманизированных антител стабильно экспрессировали в клетках CHOK1SV с использованием GS System™ (Lonza Biologics) для того, чтобы получить большие количества очищенных гуманизированных антител. Единый вектор экспрессии сконструировали путем объединения векторов на основе pEE6.4 и pEE14.4. Во-первых, 15 pEE6.4, содержащий кДНК гуманизированной тяжелой цепи полной длины, был расщеплен с помощью NotI и Sall, чтобы изолировать промотор HCMV-MIE + кДНК гуманизированной тяжелой цепи полной длины + SV40 поли-(A) фрагмент. Этот фрагмент был вставлен в вектор pEE14.4, уже содержащий кДНК гуманизированной легкой цепи полной длины, с помощью сайтов NotI/Sall, создавая тем самым вектор 20 экспрессии, который одновременно экспрессирует тяжелые и легкие цепи. Вектор комбинированной тяжелой и легкой цепи линеаризовали и трансфицирован в клетки CHOK1SV. Стабильные клоны отбирали в присутствии сульфоксимина метионина.
- 25 [0237] Каждая из возможных комбинаций вариабельных областей тяжелой цепи гуманизированного иммуноглобулина и легкой цепи иммуноглобулина изложена ниже в табл.9.

Таблица 9

Вариабельный участок легкой цепи	Вариабельный участок тяжелой цепи
Hu24C05 KvA (SEQ ID NO:174)	Hu24C05 HvA (SEQ ID NO: 162)
Hu24C05 KvA (SEQ ID NO:174)	Sh24C05 Hv3-21 (SEQ ID NO: 156)
30 Hu24C05 KvA (SEQ ID NO:174)	Sh24C05 Hv3-23 (SEQ ID NO: 158)
Hu24C05 KvA (SEQ ID NO:174)	Sh24C05 Hv3-30 (SEQ ID NO: 160)
Hu24C05 KvA (SEQ ID NO:174)	Sh24C05 Hv3-7 (SEQ ID NO: 150)
Hu24C05 KvA (SEQ ID NO:174)	Sh24C05 Hv3-11 (SEQ ID NO: 152)
Hu24C05 KvA (SEQ ID NO:174)	Sh24C05 Hv3-11 N62S (SEQ ID NO: 154)
35 Sh24C05 Kv1-16 (SEQ ID NO: 166)	Hu24C05 HvA (SEQ ID NO: 162)
Sh24C05 Kv1-16 (SEQ ID NO: 166)	Sh24C05 Hv3-21 (SEQ ID NO: 156)
Sh24C05 Kv1-16 (SEQ ID NO: 166)	Sh24C05 Hv3-23 (SEQ ID NO: 158)
Sh24C05 Kv1-16 (SEQ ID NO: 166)	Sh24C05 Hv3-30 (SEQ ID NO: 160)
Sh24C05 Kv1-16 (SEQ ID NO: 166)	Sh24C05 Hv3-7 (SEQ ID NO: 150)
Sh24C05 Kv1-16 (SEQ ID NO: 166)	Sh24C05 Hv3-11 (SEQ ID NO: 152)
40 Sh24C05 Kv1-16 (SEQ ID NO: 166)	Sh24C05 Hv3-11 N62S (SEQ ID NO: 154)
Sh24C05 Kv1-17 (SEQ ID NO: 168)	Hu24C05 HvA (SEQ ID NO: 162)
Sh24C05 Kv1-17 (SEQ ID NO: 168)	Sh24C05 Hv3-21 (SEQ ID NO: 156)
Sh24C05 Kv1-17 (SEQ ID NO: 168)	Sh24C05 Hv3-23 (SEQ ID NO: 158)
Sh24C05 Kv1-17 (SEQ ID NO: 168)	Sh24C05 Hv3-30 (SEQ ID NO: 160)
Sh24C05 Kv1-17 (SEQ ID NO: 168)	Sh24C05 Hv3-7 (SEQ ID NO: 150)
45 Sh24C05 Kv1-17 (SEQ ID NO: 168)	Sh24C05 Hv3-11 (SEQ ID NO: 152)
Sh24C05 Kv1-17 (SEQ ID NO: 168)	Sh24C05 Hv3-11 N62S (SEQ ID NO: 154)
Sh24C05 Kv1-33 (SEQ ID NO: 170)	Hu24C05 HvA (SEQ ID NO: 162)
Sh24C05 Kv1-33 (SEQ ID NO: 170)	Sh24C05 Hv3-21 (SEQ ID NO: 156)
Sh24C05 Kv1-33 (SEQ ID NO: 170)	Sh24C05 Hv3-23 (SEQ ID NO: 158)
Sh24C05 Kv1-33 (SEQ ID NO: 170)	Sh24C05 Hv3-30 (SEQ ID NO: 160)

Sh24C05 Kv1-33 (SEQ ID NO: 170)	Sh24C05 Hv3-7 (SEQ ID NO: 150)
Sh24C05 Kv1-33 (SEQ ID NO: 170)	Sh24C05 Hv3-11 (SEQ ID NO: 152)
Sh24C05 Kv1-33 (SEQ ID NO: 170)	Sh24C05 Hv3-11 N62S (SEQ ID NO: 154)
Sh24C05 Kv1-9 (SEQ ID NO: 164)	Hu24C05 HvA (SEQ ID NO: 162)

5	Таблица 9 (Продолжение)	
	Вариабельный участок легкой цепи	Вариабельный участок тяжелой цепи
	Sh24C05 Kv1-9 (SEQ ID NO: 164)	Sh24C05 Hv3-21 (SEQ ID NO: 156)
	Sh24C05 Kv1-9 (SEQ ID NO: 164)	Sh24C05 Hv3-23 (SEQ ID NO: 158)
	Sh24C05 Kv1-9 (SEQ ID NO: 164)	Sh24C05 Hv3-30 (SEQ ID NO: 160)
10	Sh24C05 Kv1-9 (SEQ ID NO: 164)	Sh24C05 Hv3-7 (SEQ ID NO: 150)
	Sh24C05 Kv1-9 (SEQ ID NO: 164)	Sh24C05 Hv3-11 (SEQ ID NO: 152)
	Sh24C05 Kv1-9 (SEQ ID NO: 164)	Sh24C05 Hv3-11 N62S (SEQ ID NO: 154)
	Sh24C05 Kv1-39 (SEQ ID NO: 172)	Hu24C05 HvA (SEQ ID NO: 162)
	Sh24C05 Kv1-39 (SEQ ID NO: 172)	Sh24C05 Hv3-21 (SEQ ID NO: 156)
	Sh24C05 Kv1-39 (SEQ ID NO: 172)	Sh24C05 Hv3-23 (SEQ ID NO: 158)
	Sh24C05 Kv1-39 (SEQ ID NO: 172)	Sh24C05 Hv3-30 (SEQ ID NO: 160)
15	Sh24C05 Kv1-39 (SEQ ID NO: 172)	Sh24C05 Hv3-7 (SEQ ID NO: 150)
	Sh24C05 Kv1-39 (SEQ ID NO: 172)	Sh24C05 Hv3-11 (SEQ ID NO: 152)
	Sh24C05 Kv1-39 (SEQ ID NO: 172)	Sh24C05 Hv3-11 N62S (SEQ ID NO: 154)

[0238] Последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие, и последовательности белков, определяющие вариабельные области гуманизированных антител 24C05, 20 сведены ниже (аминотерминальные сигнальные пептидные последовательности не показаны). Последовательности CDR (определение Kabat) в аминокислотных последовательностях показаны жирным шрифтом и подчеркнуты.

[0239] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область тяжелой цепи Sh24C05 Hv3-7 (SEQ ID NO: 149)

25 1 **gaggttcagc** tggtggaatc tggcggtggg cttgtacaac caggaggctc cctcagactg
 61 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga **tgtcatgggt** ggcgc当地
 121 cccgggaaag gactggagtg ggttgccact atcagcgtatg gcggaacgta tacctattac
 181 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccaggata acgcaaagaa cagtc当地
 30 241 ctgcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccc当地 tctactgcgc cc当地
 301 ggagattatg atgggttga ctattggggc cagggcaattt tggtgacagt cagttct

[0240] Последовательность белка, определяющая вариабельную область тяжелой цепи Sh24C05 Hv3-7 (SEQ ID NO: 150)

35 1 evqlvesggg lvqpggslrl scaasgftfs **dyams**wvrqa pgkglewwat **isdggt**tyyy
 61 **pdnvk**grfti srdnaknsly lqmnsraed tavyycarew **gdydg**fdywq qgtlvtvss

[0241] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область тяжелой цепи Sh24C05 Hv3-11 (SEQ ID NO: 151)

40 1 caagttcagc tggtggaatc tggcggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg
 61 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga **tgtcatggat** caggcaagca
 121 cccgggaaag gactggagtg ggtagcact atcagcgtatg gcggaacgta tacctattac
 181 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccaggata acgcaaagaa cagtc当地
 45 241 cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccc当地 tctactgcgc cc当地
 301 ggagattatg atgggttga ctattggggc cagggcaattt tggtgacagt cagttct

[0242] Последовательность белка, определяющая вариабельную область тяжелой цепи Sh24C05 Hv3-11 (SEQ ID NO: 152)

1 qvqlvesggg lvkpggslrl scaasgftfs dyamswirqa pgkglewvst isdggttyyy

61 pdnvkgrfti srdnaknsly lqmnslraed tavyycarew gdydgfdywq qgtlvtvss

[0243] Последовательность нукleinовой кислоты, кодирующая вариабельную область тяжелой цепи Sh24C05 Hv3-11 N62S (SEQ ID NO: 153)

5 1 caagttcagc tgggtgaaatc tggcggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg

61 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatggat caggcaagca

121 cccgggaaag gactggagtg gtttagcact atcagcgatg gcggAACGTA tacctattac

181 cctgactccg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac

10 241 cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgcccgtct actactgcgc ccgagaatgg

301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct

[0244] Последовательность белка, определяющая вариабельную область тяжелой цепи Sh24C05 Hv3-11 N62S (SEQ ID NO: 154)

15 1 qvqlvesggg lvkpggslrl scaasgftfs dyamswirqa pgkglewvst isdggttyyy

61 pdsvkgrfti srdnaknsly lqmnslraed tavyycarew gdydgfdywq qgtlvtvss

[0245] Последовательность нукleinовой кислоты, кодирующая вариабельную область тяжелой цепи Sh24C05 Hv3-21 (SEQ ID NO: 155)

20 1 gaggttcagc tgggtgaaatc tggcggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg

61 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcggccaagca

121 cccgggaaag gactggagtg gtttagcact atcagcgatg gcggAACGTA tacctattac

181 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctat

25 241 ttgcagatga acagcctgag ggctgaggac accgcccgtct actactgcgc ccgagaatgg

301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct

[0246] Последовательность белка, определяющая вариабельную область тяжелой цепи Sh24C05 Hv3-21 (SEQ ID NO: 156)

30 1 evqlvesggg lvkpggslrl scaasgftfs dyamswvrqa pgkglewvst isdggttyyy

61 pdnvkgrfti srdnaknsly lqmnslraed tavyycarew gdydgfdywq qgtlvtvss

[0247] Последовательность нукleinовой кислоты, кодирующая вариабельную область тяжелой цепи Sh24C05 Hv3-23 (SEQ ID NO: 157)

35 1 gaggttcagc ttctgaaatc tggcggtggg cttgtacagc caggaggctc cctcagactg

61 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcggccaagca

121 cccgggaaag gactggagtg gtttcaact atcagcgatg gcggAACGTA tacctattac

181 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acagcaagaa cacactctat

40 241 ctccagatga acagcctgag ggctgaggac accgcccgtct actactgcgc ccgagaatgg

301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct

[0248] Последовательность белка, определяющая вариабельную область тяжелой цепи Sh24C05 Hv3-23 (SEQ ID NO: 158)

45 1 evqllesggg lvqpggslrl scaasgftfs dyamswvrqa pgkglewvst isdggttyyy

61 pdnvkgrfti srdnskntly lqmnslraed tavyycarew gdydgfdywq qgtlvtvss

[0249] Последовательность нукleinовой кислоты, кодирующая вариабельную область

тяжелой цепи Sh24C05 Hv3-30 (SEQ ID NO: 159)

```

1 cagggttcagc tgggtgaaatc tggcggtggg gtagtacaac caggacggtc cctcagactg
61 agttgtgccg ctccagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca
5 121 cccgggaaag gactggagtg gggtgccact atcagcgatg gcggAACGTA tacctattac
181 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata actcaaagaa caccctctat
241 ctccaaatga gtagcctgag ggctgaggac accgcccgtct actactgcgc ccgagaatgg
301 ggagattatg atgggttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct

```

10 [0250] Последовательность белка, определяющая вариабельную область тяжелой цепи Sh24C05 Hv3-30 (SEQ ID NO: 160)

```

1 qvqlvesggg vvqpgsrlrl scaasgftfs dyamswvrqa pgkglewvat isdggttyyy
61 pdnvkgrfti srdnskntly lqmsslraed tavyycarew gdydgfdywq qgtlvtvss

```

15 [0251] Последовательность нукleinовой кислоты, кодирующая вариабельную область тяжелой цепи Hu24C05 HvA (SEQ ID NO: 161)

```

1 gaggttcagc tgggtgaaatc tggcggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg
61 agttgtgccg ctccagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca
20 121 cccgggaaag gactggagtg gggtgccact atcagcgatg gcggAACGTA tacctattac
181 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac
241 ctccagatga acagcctgag ggctgaggac accgcccgtct actactgcgc ccgagaatgg
301 ggagattatg atgggttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct

```

25 [0252] Последовательность белка, определяющая вариабельную область тяжелой цепи Hu24C05 HvA (SEQ ID NO: 162)

```

1 evqlvesggg lvpqpgsrlrl scaasgftfs dyamswvrqa pgkglewvat isdggttyyy
61 pdnvkgrfti srdnaknsly lqmnslraed tavyycarew gdydgfdywq qgtlvtvss

```

30 [0253] Последовательность нукleinовой кислоты, кодирующая вариабельную область каппа-цепи Sh24C05 Kv1-9 (SEQ ID NO: 163)

```

1 gatattcagt tgacccaatc acctagcttc ctctcagctt ccgtggcga cagagttacc
61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtacctgt cctggtagcca acagaagccc
35 121 ggaaaagccc ctaagctgtt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccgagt
181 cgattctccg gttctggctc cggaacagag ttcactctga caatttctag cttcagcca
241 gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag
301 ggcactaaac tggagatcaa a

```

40 [0254] Последовательность белка, определяющая вариабельную область каппа-цепи Sh24C05 Kv1-9 (SEQ ID NO: 164)

```

1 diqltqspsf lsasvgdrvt itcrasqeis gylswyqqkp gkapklliya astldsgvps
61 rfsgsgsgte ftltisslqp edfatyyclq ydsypytfqq gkleik

```

45 [0255] Последовательность нукleinовой кислоты, кодирующая вариабельную область каппа-цепи Sh24C05 Kv1-16 (SEQ ID NO: 165)

1 gatattcaga tgacccaatc acctaggcgt ctctcagctt ccgtggcga cagagttacc
 61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtaacctgt cctggttca acagaagccc
 121 ggaaaggccc cgaagagctt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccgagt
 5 181 cgattctccg gttctggctc cggAACCGAC tttactctga caatttctag cttcagcca
 241 gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttggcag
 301 ggcactaaac tggagatcaa a

[0256] Последовательность белка, определяющая вариабельную область каппа-цепи
 Sh24C05 Kv1-16 (SEQ ID NO: 166)

10 1 diqmtqspss lsasvgdrvt itrasqeis gylswfqqkp gkapksliya astldsgvps
 61 rfsgsgsgtd ftltisslqp edfatyyclq ydsypytfqq gkleik

[0257] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область
 каппа-цепи Sh24C05 Kv1-17 (SEQ ID NO: 167)

15 1 gatattcaga tgacccaatc acctaggcgt ctctcagctt ccgtggcga cagagttacc
 61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtaacctgt cctggtatca acagaagccc
 121 ggaaaagccc caaagaggtt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccgagt
 181 cgattctccg gttctggctc cggAACCGAG ttcactctga caatttctag cttcagcca
 20 241 gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttggcag
 301 ggcactaaac tggagatcaa a

[0258] Последовательность белка, определяющая вариабельную область каппа-цепи
 Sh24C05 Kv1-17 (SEQ ID NO: 168)

25 1 diqmtqspss lsasvgdrvt itrasqeis gylswyqqkp gkapkrliya astldsgvps
 61 rfsgsgsgte ftltisslqp edfatyyclq ydsypytfqq gkleik

[0259] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область
 каппа-цепи Sh24C05 Kv1-33f (SEQ ID NO: 169)

30 1 gatattcaga tgacccaatc acctaggcgt ctctcagctt ccgtggcga cagagttacc
 61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtaacctgt cctggtacca acagaagccc
 121 ggaaaggccc ccaagctgtt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccgagt
 181 cgattctccg gttctggctc cggAACAGAC tttactttta caatttctag cttcagcca
 241 gaggacatcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttggcag
 35 301 ggcactaaac tggagatcaa a

[0260] Последовательность белка, определяющая вариабельную область каппа-цепи
 Sh24C05 Kv1-33 (SEQ ID NO: 170)

40 1 diqmtqspss lsasvgdrvt itrasqeis gylswyqqkp gkapklliya astldsgvps
 61 rfsgsgsgtd ftftisslqp ediayyclq ydsypytfqq gkleik

[0261] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область
 каппа-цепи Sh24C05 Kv1-39 (SEQ ID NO: 171)

1 gatattcaga tgacccaatc accttagcagt ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc
 61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtaacctgt cctggatcca acagaagccc
 121 ggaaaggccc ccaagctgtt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccgagt
 181 cgattctccg gttctggctc cggaacagac tttacttta caatttctag ctttcagcca
 241 gaggacatcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttggcag
 301 ggcactaaac tggagatcaa a

[0262] Последовательность белка, определяющая вариабельную область каппа-цепи Sh24C05 Kv1-39 (SEQ ID NO: 172)

10 1 digmtqspss lsasvgdrvt itcrasqeis gylswyqqkp gkapklliya astldsgvps
 61 rfsgsgsgtd flttisslqp edfatyyclq ydsypytfqq gkleik

[0263] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область каппа-цепи Hu24C05 (SEQ ID NO: 173)

15 1 gatattcaga tgacccaatc accttagcagt ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc
 61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtaacctgt cctggatcca acagaagccc
 121 ggaggcgcca tcaagaggtt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccgagt
 181 cgattctccg gttctggctc cggaagtgcac tacactctga caatttctag ctttcagcca
 241 gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttggcag
 301 ggcactaaac tggagatcaa a

[0264] Последовательность белка, определяющая вариабельную область каппа-цепи Hu24C05 KvA (SEQ ID NO: 174)

25 1 digmtqspss lsasvgdrvt itcrasqeis gylswlqqkp ggaikrliya astldsgvps
 61 rfsgsgsgsd ylttisslqp edfatyyclq ydsypytfqq gkleik

[0265] Аминокислотные последовательности, определяющие вариабельные области тяжелой цепи иммуноглобулина для антител, полученных в Примере 12, выстроены на ФИГ.15. Аминотерминальные сигнальные пептидные последовательности (для правильной экспрессии/секреции) не показаны. CDR₁, CDR₂, и CDR₃ (определение Kabat) обозначены рамками.

[0266] Аминокислотные последовательности, определяющие вариабельные области легкой цепи иммуноглобулина для антител в Примере 12, выстроены на ФИГ.16.

35 Аминотерминальные сигнальные пептидные последовательности (для правильной экспрессии/секреции) не показаны. CDR₁, CDR₂ и CDR₃ обозначены рамками.

[0267] Таблица 10 представляет собой карту соответствий, показывающую SEQ ID NO. каждой последовательности, описанной в данном Примере.

40 Таблица 10

SEQ. ID NO.	Нуклеиновая кислота или белок
149	Sh24C05 Hv3-7 Вариабельная область тяжелой цепи - нуклеиновая кислота
150	Sh24C05 Hv3-7 Вариабельная область тяжелой цепи - белок
57	Sh24C05 Hv3-7 CDR ₁ тяжелой цепи
58	Sh24C05 Hv3-7 CDR ₂ тяжелой цепи
59	Sh24C05 Hv3-7 CDR ₃ тяжелой цепи
151	Sh24C05 Hv3-11 Вариабельная область тяжелой цепи - нуклеиновая кислота
152	Sh24C05 Hv3-11 Вариабельная область тяжелой цепи - белок
57	Sh24C05 Hv3-11 CDR ₁ тяжелой цепи

58	Sh24C05 Hv3-11 CDR ₂ тяжелой цепи
59	Sh24C05 Hv3-11 CDR ₃ тяжелой цепи
153	Sh24C05 Hv3-11 N62S Вариабельная область тяжелой цепи - нуклеиновая кислота
154	Sh24C05 Hv3-11 N62S Вариабельная область тяжелой цепи - белок
57	Sh24C05 Hv3-11 N62S CDR ₁ тяжелой цепи
148	Sh24C05 Hv3-11 N62S CDR ₂ тяжелой цепи
59	Sh24C05 Hv3-11 N62S CDR ₃ тяжелой цепи
155	Sh24C05 Hv3-21 Вариабельная область тяжелой цепи - нуклеиновая кислота
156	Sh24C05 Hv3-21 Вариабельная область тяжелой цепи - белок

10 Таблица 10 (Прод.)

SEQ. ID NO.	Нуклеиновая кислота или белок
57	Sh24C05 Hv3-21 CDR ₁ тяжелой цепи
58	Sh24C05 Hv3-21 CDR ₂ тяжелой цепи
59	Sh24C05 Hv3-21 CDR ₃ тяжелой цепи
157	Sh24C05 Hv3-23 Вариабельная область тяжелой цепи - нуклеиновая кислота
158	Sh24C05 Hv3-23 Вариабельная область тяжелой цепи - белок
57	Sh24C05 Hv3-23 CDR ₁ тяжелой цепи
58	Sh24C05 Hv3-23 CDR ₂ тяжелой цепи

20 SEQ. ID NO. Нуклеиновая кислота или белок

59	Sh24C05 Hv3-23 CDR ₃ тяжелой цепи
159	Sh24C05 Hv3-30 Вариабельная область тяжелой цепи - нуклеиновая кислота
160	Sh24C05 Hv3-30 Вариабельная область тяжелой цепи - белок
57	Sh24C05 Hv3-30 CDR ₁ тяжелой цепи
58	Sh24C05 Hv3-30 CDR ₂ тяжелой цепи
59	Sh24C05 Hv3-30 CDR ₃ тяжелой цепи
161	Hu24C05 HvA Вариабельная область тяжелой цепи - нуклеиновая кислота
162	Hu24C05 HvA Вариабельная область тяжелой цепи - белок
57	Hu24C05 HvA CDR ₁ тяжелой цепи
58	Hu24C05 HvA CDR ₂ тяжелой цепи
59	Hu24C05 HvA CDR ₃ тяжелой цепи
163	Sh24C05 Kv1-9 Вариабельная область легкой (каппа) цепи - нуклеиновая кислота
164	Sh24C05 Kv1-9 Вариабельная область легкой (каппа) цепи - белок
60	Sh24C05 Kv1-9 CDR ₁ легкой (каппа) цепи
61	Sh24C05 Kv1-9 CDR ₂ легкой (каппа) цепи
62	Sh24C05 Kv1-9 CDR ₃ легкой (каппа) цепи
165	Sh24C05 Kv1-16 Вариабельная область легкой (каппа) цепи - нуклеиновая кислота
166	Sh24C05 Kv1-16 Вариабельная область легкой (каппа) цепи - белок

25 Таблица 10 (Прод.)

SEQ. ID NO.	Нуклеиновая кислота или белок
60	Sh24C05 Kv1-16 CDR ₁ легкой (каппа) цепи
61	Sh24C05 Kv1-16 CDR ₂ легкой (каппа) цепи
62	Sh24C05 Kv1-16 CDR ₃ легкой (каппа) цепи
167	Sh24C05 Kv1-17 Вариабельная область легкой (каппа) цепи - нуклеиновая кислота
168	Sh24C05 Kv1-17 Вариабельная область легкой (каппа) цепи - белок
60	Sh24C05 Kv1-17 CDR ₁ легкой (каппа) цепи
61	Sh24C05 Kv1-17 CDR ₂ легкой (каппа) цепи

30 SEQ. ID NO. Нуклеиновая кислота или белок

62	Sh24C05 Kv1-17 CDR ₃ легкой (каппа) цепи
169	Sh24C05 Kv1-33 Вариабельная область легкой (каппа) цепи - нуклеиновая кислота
170	Sh24C05 Kv1-33 Вариабельная область легкой (каппа) цепи - белок

60	Sh24C05 Kv1-33 CDR ₁ легкой (каппа) цепи
61	Sh24C05 Kv1-33 CDR ₂ легкой (каппа) цепи
62	Sh24C05 Kv1-33 CDR ₃ легкой (каппа) цепи
5	Sh24C05 Kv1-39 Вариабельная область легкой (каппа) цепи - нуклеиновая кислота
	Sh24C05 Kv1-39 Вариабельная область легкой (каппа) цепи - белок
	Sh24C05 Kv1-39 CDR ₁ легкой (каппа) цепи
	Sh24C05 Kv1-39 CDR ₂ легкой (каппа) цепи
	Sh24C05 Kv1-39 CDR ₃ легкой (каппа) цепи
	Hu24C05 KvA Вариабельная область легкой (каппа) цепи - нуклеиновая кислота
10	Hu24C05 KvA Вариабельная область легкой (каппа) цепи - белок
	Hu24C05 KvA CDR ₁ легкой (каппа) цепи
	Hu24C05 KvA CDR ₂ легкой (каппа) цепи
	Hu24C05 KvA CDR ₃ легкой (каппа) цепи

[0268] CDR последовательности тяжелой цепи гуманизированного моноклонального антитела (определения по Kabat, Chothia и IMGT) показаны в таблице 11.

15

Таблица 11			
Kabat			
	CDR ₁	CDR ₂	CDR ₃
20	24C05	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGGTYTYYPDNVKG (SEQ ID NO: 58)
	Sh24C05 Hv3-7	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGGTYTYYPDNVKG (SEQ ID NO: 58)
	Sh24C05 Hv3-11	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGGTYTYYPDNVKG (SEQ ID NO: 58)
25	Sh24C05 Hv3-11N62S	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGGTYTYYPDNSVKG (SEQ ID NO: 148)
	Sh24C05 Hv3-21	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGGTYTYYPDNVKG (SEQ ID NO: 58)
	Sh24C05 Hv3-23	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGGTYTYYPDNVKG (SEQ ID NO: 58)
	Sh24C05 Hv3-30	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGGTYTYYPDNVKG (SEQ ID NO: 58)
	Hu24CO 5HvA	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGGTYTYYPDNVKG (SEQ ID NO: 58)
Chothia			
	CDR ₁	CDR ₂	CDR ₃
30	24C05	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)
	Sh24C05 Hv3-7	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)
	Sh24C05 Hv3-11	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)
	Sh24C05 Hv3-11 N62S	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)

30

Таблица 11 (Прод.)				
Chothia				
	CDR ₁	CDR ₂	CDR ₃	
40	Sh24C05 Hv3-21	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)	EWGDYDGFDY (SEQ ID NO: 59)
	Sh24C05 Hv3-23	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)	EWGDYDGFDY (SEQ ID NO: 59)
	Sh24C05 Hv3-30	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)	EWGDYDGFDY (SEQ ID NO: 59)
45	Hu24CO 5HvA	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)	EWGDYDGFDY (SEQ ID NO: 59)

45

IMGT			
	CDR ₁	CDR ₂	CDR ₃
24C05	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95)	AREWGDYDGFDY (SEQ ID NO: 96)
Sh24C05 Hv3-7	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95)	AREWGDYDGFDY (SEQ ID NO: 96)

5	Sh24C05 Hv3-11	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDG GTYT (SEQ ID NO: 95)	AREWG DYDGFDY (SEQ ID NO: 96)
10	Sh24C05 Hv3-11 N62S	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDG GTYT (SEQ ID NO: 95)	AREWG DYDGFDY (SEQ ID NO: 96)
15	Sh24C05 Hv3-21	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDG GTYT (SEQ ID NO: 95)	AREWG DYDGFDY (SEQ ID NO: 96)
20	Sh24C05 Hv3-23	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDG GTYT (SEQ ID NO: 95)	AREWG DYDGFDY (SEQ ID NO: 96)
25	Sh24C05 Hv3-30	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDG GTYT (SEQ ID NO: 95)	AREWG DYDGFDY (SEQ ID NO: 96)
30	Hu24CO 5HvA	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDG GTYT (SEQ ID NO: 95)	AREWG DYDGFDY (SEQ ID NO: 96)

[0269] CDR последовательности легкой кappа-цепи гуманизированного моноклонального антитела (определения по Kabat, Chothia и IMGT) показаны в таблице 12.

Таблица 12				
Kabat/Chothia				
	CDR ₁	CDR ₂	CDR ₃	
15	24C05	RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60)	AASTLDS (SEQ ID NO: 61)	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
20	Sh24C05 Kv1-9	RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60)	AASTLDS (SEQ ID NO: 61)	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
25	Sh24C05 Kv1-16	RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60)	AASTLDS (SEQ ID NO: 61)	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
30	Sh24C05 Kv1-17	RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60)	AASTLDS (SEQ ID NO: 61)	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
35	Sh24C05 Kv1-33	RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60)	AASTLDS (SEQ ID NO: 61)	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
	Sh24C05 Kv1-39	RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60)	AASTLDS (SEQ ID NO: 61)	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
	Hu24CO 5KvA	RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60)	AASTLDS (SEQ ID NO: 61)	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
IMGT				
	CDR ₁	CDR ₂	CDR ₃	
24C05	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)	
Sh24C05 Kv1-9	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)	
Sh24C05 Kv1-16	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)	
Sh24C05 Kv1-17	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)	
Sh24C05 Kv1-33	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)	
Sh24C05 Kv1-39	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)	
Hu24CO 5KvA	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)	

[0270] В таблицах 11 и 12 самые длинные CDR последовательности для тяжелой и легкой цепи иммуноглобулина показаны жирным шрифтом.

[0271] Для создания последовательностей тяжелой или кappа-цепи полного химерного и гуманизированного антитела каждую вышеуказанную последовательность вариабельной области комбинируют с соответствующей таковой константной областью человека. Например, полная тяжелая цепь содержит тяжелую вариабельную последовательность, за которой следует константная последовательность тяжелой цепи IgG1 человека или константная последовательность тяжелой цепи IgG2 человека. Полная кappа-цепь содержит кappа вариабельную последовательность, за которой следует константная последовательность легкой кappа-цепи человека.

[0272] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая константную область тяжелой цепи IgG1 человека (SEQ ID NO: 175)

1 gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctcgccccta gcagcaagag tacatccggg

61 ggcactgcag cactcggtc cctcgtaag gattatttc cagagccagt aaccgtgagc
 121 tggAACAGTG gagcaactcac ttctgggtgc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct
 181 ggcctgtact cactcagctc cgtcggtacc gtgcccattt catctctggg cactcagacc
 5 241 tacatctgtt atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggAACCC
 301 aagagctgcg acaagactca cacttgcctt ccatgccctg cccctgaact tctggcggt
 361 cccagcgtct ttttggccc accaaaggct aaagataactc tgatgataag tagaacaccc
 421 gaggtgacat gtgttgggt agacgtttcc cacgaggacc cagaggttaa gttcaactgg
 10 481 tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat
 541 agtacataacc gtgttagtcag tggtctcaca gtgctgcacc aagactggct caacggcaaa
 601 gaatacaaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccgcccc ctatcgagaa gactattagt
 661 aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccaccagg tagagaggaa
 15 721 atgacaaaga accaagtctc attgacactgc ctggtaaaag gcttctaccc cagcgacatc
 781 gcccgttggagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac ccccccagtg
 841 ctggatagtg acgggtctt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgctgg
 901 cagcagggtt acgtcttcag ctgttccgtt atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc
 20 961 cagaagtcaac tgagcctgag cccaggaaag

[0273] Последовательность белка, определяющая константную область тяжелой цепи IgG1 человека (SEQ ID NO: 176)

1 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclovk dyfpepvtvs wnsgaltsgv htfpavqlqss
 61 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapelgg
 25 121 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
 181 styrvvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlpssree
 241 mtknqvslltc lvkgfypsdi avevesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
 301 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

[0274] Последовательность нукleinовой кислоты, кодирующая константную область тяжелой цепи IgG2 человека (SEQ ID NO: 177)

1 gcctccacca agggcccatc ggtttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag
 61 agcacagcgg ccctgggtc cctggtaag gactacttcc ccgaaccggc gacgggtgtcg
 35 121 tggAACTCAG gcgctctgac cagcggcgtg cacacccctt cagctgtcct acagtcctca
 181 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgcctcca gcaacttcgg caccagacc
 241 tacacctgca acgttagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc
 301 aaatgttggc tcgagtgtccc accgtgccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtctt
 361 ctttccccca caaaacccaa ggacaccctt atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc
 40 421 gtgggtgggg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc
 481 gtggaggtgc ataatgcca gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt
 541 gtggtcagcg tcctcaccgt tggcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc
 601 aaggcttcca acaaaggctt ccacccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaagg
 45 661 cagcccccggag aaccacaggt gtacaccctg ccccccattttt gggaggagat gaccaagaac

721 caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg
 781 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac
 841 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac
 5 901 gtcttctcat gctccgtat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc
 961 tccctgtctc cggtaaa

[0275] Последовательность белка, определяющая константную область тяжелой цепи IgG2 человека (SEQ ID NO: 178)

10 1 astkgpsvfp lapcsrstse staalgclvk dyfpepvtvs wnsgaltsgv htfpavlqss
 61 glyslssvvt vpssnfgtqt ytcnvdhkp ntkvdktver kccvecppcp appvagpsvf
 121 lfppkpkdtl misrtpevtc vvvvdvshedp evqfnwyvdg vevhnaktkp reeqfnstfr
 181 vvsvltvvhq dwlngkeykc kvsnkglpap iektisktkg qprepqvyl ppsreemtkn
 241 qvsltclvkg fypsdiavew esngqpenny ktppmldsd gsfflysklt vdksrwqqgn
 15 301 vfscsvmhea lhnhytqksl slspgk

[0276] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая константную область легкой каппа-цепи человека (SEQ ID NO: 179)

1 1 cgcacagttg ctgccccag cgtgttcatt ttcccaccta gcgatgagca gctgaaaagc
 20 61 ggtactgcct ctgtcgatg cttgctcaac aacttttacc cacgtgaggc taaggtgcag
 121 tggaaagtgg ataatgcact tcaatctgga aacagtcaag agtccgtgac agaacaggac
 181 agcaaagact caacttattc actctttcc accctgactc tgtccaaggc agactatgaa
 241 aaacacaagg tatacgctg cgaggttaca caccagggtt tgtctagtcc tgtcaccaag
 25 301 tccttcaata ggggcgaatg t

[0277] Последовательность белка, определяющая константную область легкой каппа-цепи человека (SEQ ID NO: 180)

1 rtvaapsvfi fppsdeqlks gtasvvclln nfypreakvq wkvdnalqsg nsqesvteqd
 30 61 skdstyslss tltskadye khkvyaevt hqglsspvtk sfnrgec

[0278] Следующие последовательности представляют действительные или предполагаемые последовательности тяжелой и легкой цепи полной длины (т.е. содержащие последовательности как вариабельной, так и константной областей) для каждого антитела, описанного в данном Примере. Сигнальные последовательности для правильной секреции антител также включены в 5'-конец последовательностей ДНК или аминотерминальный конец последовательностей белка. Также в данном документе предполагается, что последовательности вариабельной области могут быть сшиты с другими последовательностями константной области для получения активных тяжелой и легкой цепей IgG полной длины.

[0279] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая химерную тяжелую цепь 24C05 полной длины (вариабельную область тяжелой цепи мыши и константную область IgG1 человека) (SEQ ID NO: 181)

1 atgaacttcg ggctcagctt gatgttcctt gtccttgtct taaaaggtgt ccagtgttag
 61 gtgcagctgg tggaatctgg gggaggctta gtgaaggctg gagggtccct gaactctcc
 121 tgtgcagcct ctggattcac tttcagtgac tatgccatgt cttgggttcg ccagactccg
 181 gaaaagagggc tggagtgggt cgcaaccatt agtgtatggtg gtacttacac ctactatcca
 241 gacaatgtaa agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacaa cctgtacctg
 301 caaatgagcc atctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag agaatgggg
 361 gattacgacg gatttgcata ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctcggcctca
 421 acaaaaaggac caagtgttt cccactcgcc cctagcagca agagtacatc cgggggcact
 481 gcagcactcg gctgcctcgt caaggattat tttccagagc cagtaaccgt gagctggaac
 541 agtggagcac tcacttctgg tgtccatact tttcctgctg tcctgcaaag ctctggcctg
 601 tactcactca gctccgtcgt gaccgtgcca tcttcatctc tgggcaactca gacctacatc
 661 tgtaatgtaa accacaagcc tagcaataact aaggtcgata agcgggtgga acccaagagc
 721 tgcgacaaga ctcacacttg tccccatgc cctgcccctg aacttctggg cggtcccagc
 781 gtcttttgc tcccaccaaa gcctaaagat actctgtatga taagtagaaac acccgagggt
 841 acatgtgttg ttgttagacgt ttcccacgag gacccagagg ttaagttcaa ctggtagctt
 901 gatggagtgc aagtacataa tgctaagacc aagcctagag aggagcagta taatagtaca
 961 taccgtgttag tcagtgttct cacagtgtg caccaagact ggctcaacgg caaagaatac
 1021 aaatgcaaag tgtccaacaa agcaactccca gcccstatcg agaagactat tagtaaggca
 1081 aaggggcagc ctcgtgaacc acaggtgtac actctgccac ccagtagaga gggaaatgaca
 1141 aagaaccaag tctcattgac ctgcctgggt aaaggcttct accccagcga catcgccgtt
 1201 gagtgggaga gtaacggtca gcctgagaac aattacaaga caacccccc agtgctggat
 1261 agtgcacgggt ctttcttct gtacagtaag ctgactgtgg acaagtcggc ctggcagcag
 1321 ggtaacgtct tcagctgttc cgtgatgcac gaggcattgc acaaccacta cacccagaag
 1381 tcactgagcc tgagcccagg gaag

30 [0280] Последовательность белка, определяющая химерную тяжелую цепь 24C05
 полной длины (вариабельную область тяжелой цепи мыши и константную область IgG1
 человека) (SEQ ID NO: 182)

1 mnfglslmfl vlvlgvqce vqlvesgggl vpkpgs1kls caasgftfsd yamswvrqtp
 61 ekrlewvati sdggtytyyp dnvkgrftis rdnaknnlyl qmshlkse dt amyy carewg
 121 dydgfdywgg gttltvssas tkgpsvfpla psskstsggt aalgclvkdy fpepvtvsw
 181 sgaltsgvht fpavlqssgl yslssvvttv p ssslgtqtyi cnvnhkpsnt kvdkrvepks
 241 cdkthtcppc papellggps vflfppkpkd tlmisrtpev tcvvvdvshe dpevkfnwyv
 301 dgvevhnakt kpreeqynst yrvsvltvl hqdwlngkey kckvsnkalp apiektiska
 361 kgqprepqvy tlppsreemt knqvs1tclv kgfypsdiav ewesngqopen nykttppvld
 421 sdgsfflysk ltvdksrwqq gnvfscsvmh ealhnhytqk sls1spgk

45 [0281] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая химерную легкую
 цепь 24C05 полной длины (вариабельную область каппа-цепи мыши и константную
 каппа-область человека) (SEQ ID NO: 183)

1 atggacatga gggttctgc tcacgtttt ggcttcttgt tgctctgggt tccaggtacc
 61 agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccttat ctgcctctct gggagaaaaga
 121 gtcagtctca cttgtcgggc aagtcaggaa attagtgggtt acttaagctg gcttcagcag
 5 181 aaaccagatg gaactattaa acgcctgatc tacgccgcat ccactttaga ttctgggtgc
 241 ccaaaaaggt tcagtggcag taggtctggg tcagattatt ctctcaccat cggcagcctt
 301 gagtctgaag atcttgcaga ctattactgt ctacaatatg atagttatcc gtacacgttc
 361 ggagggggga ccaagctgga aataaaaacgc acagtcgccc ctccctccgt gttcatctt
 10 421 ccaccaagtg atgagcaact gaagtctggg actgcttcag tcgtgtgtct gctgaacaat
 481 ttctaccctc gagaagccaa agtccaatgg aaggtagaca acgcactgca gtccggcaat
 541 agccaagaat cagttaccga acaggattca aaggacagta catattccct gaggcagcact
 601 ctgaccctgt caaaggccga ttacgagaaa cacaaggctt atgcttgcga agtgacacat
 15 661 cagggactgt ccagccagt gacaaaatct tttaaccgtg gggagtgt

[0282] Последовательность белка, определяющая химерную легкую цепь 24C05 полной длины (вариабельную область каппа-цепи мыши и константную каппа-область человека) (SEQ ID NO: 184)

1 mdmrvpahvf gflllwfpkt rcdiqmtqsp ssllsas1ger vsltcrasqe isgylswlqq
 20 61 kpdgtikrli yaastldsgv pkrfsgsrsg sdysltigsl esedladyyt lqydsypytf
 121 gggkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvclnn fybreakvqw kvdnalqsgn
 181 sqesvteqds kdstyslsst ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

[0283] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая гуманизированную тяжелую цепь sh24C05 Hv3-7 полной длины (гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1 человека) (SEQ ID NO: 185)

1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct ccgggggtgct
 61 aggtgcgagg ttcagctgggt ggaatctggc ggtgggcttg tacaaccagg aggctccctc
 121 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc
 181 caagcaccccg gaaaaggact ggagtgggtt gccactatca gcgatggcgg aacgtataacc
 241 tattaccctg acaatgtgaa gggtcgggtc accatttcca gggataacgc aaagaacagt
 301 ctctacctgc agatgaacag cctgagggtt gaggacacccg ccgtctacta ctgcgcccga
 361 gaatggggag attatgtgg gtttgactat tggggccagg gcactttgggt gacagtcagt
 421 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc

481 gggggcactg cagcactcggtgc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg
 541 agctggaaaca gtggagcaact cacttctgggt gtccataactt ttcctgctgt cctgcaaaagc
 601 tctggccctgt actcaactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcaactcag
 5
 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaataacta aggtcgataa gcgggtggaa
 721 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctggc
 781 ggtcccagcg tcttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca
 841 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac
 10
 901 tggtaacgttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat
 961 aatagtacat accgtgttagt cagtggtctc acagtgtgc accaagactg gctcaacggc
 1021 aaagaataaca aatgcaaagt gtccaaacaaa gcaactcccag cccctatcga gaagactatt
 1081 agtaaggcaa agggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag
 15
 1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcattgacc tgcctggta aaggcttcta ccccagcgcac
 1201 atcgccgttg agtgggagag taacggtagt cctgagaaca attacaagac aacccccc
 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttcttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc
 1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac
 20
 1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag

[0284] Последовательность белка, определяющая гуманизированную тяжелую цепь Sh24C05 Hv3-7 полной длины (гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1 человека) (SEQ ID NO: 186)

1 mdmrvpaqll gllllwlrga rcevqlvesg gglvqpggsl rlscaasgft fsdyamswvr
 25
 61 qapgkglewv atisdggtyt yypdnvkgrf tisrdnakns lylqmnslra edtavyycar
 121 ewgdydgfdy wgggtlvtvs sastkgpsvf plapssksts ggtaalgclv kdyfpepv
 181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicnvnhkp sntkvdkrve
 241 pkscdkthtc ppcpapelg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtcvvvdv shedpevkfn
 30
 301 wyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiekti
 361 skakgqprep qvytlppsre emtknqvsht clvkgfypsd iavewesngq pennykttpp
 421 vldsdgsffl yskltvdksr wqggnvfscs vmhealhnhy tqkslslspg k

[0285] Последовательность нукleinовой кислоты, кодирующая гуманизированную тяжелую цепь Sh24C05 Hv3-11 полной длины (гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1 человека) (SEQ ID NO: 187)

1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgtgt tgctttggct ccgggggtgt
 61 aggtgccaag ttcagctgggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc
 40
 121 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgtatgtc atggatcagg
 181 caagcacccg ggaaaggact ggagtggtt agcactatca gcgtggcgg aacgtataacc
 241 tattaccctg acaatgtgaa gggtcgggtc accatttcca gggataacgc aaagaacagt
 301 ctctaccttc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga
 45
 361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttgggt gacagtca

421 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc
 481 gggggcaactg cagcactcggt cgcctcggtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg
 541 agctggaaca gtggagact cacttctgggt gtccatactt ttccctgctgt cctgcaaagc
 601 tctggcctgt actcactcgat ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag
 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa
 721 cccaaagagct gcgacaagac tcacacttgc ccccatgccc ctgcccctga acttctggc
 781 ggtccccagcg tcttttgc cccacccaaag cctaaagata ctctgatgtat aagtagaaaca
 841 cccgaggtga catgtgttgc ttagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac
 901 tggtagtgc atggagtgc agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcgtat
 961 aatagtacat accgtgttagt cagtggtc acagtgcgtc accaagactg gctcaacggc
 1021 aaagaataca aatgcaaaatgtt gtcacacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt
 1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag
 1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcattgacc tgcctgggtga aaggottcta ccccaagcgc
 1201 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccc
 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttcttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtccgc
 1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgtcc gtatgcacg aggattgca caaccactac
 1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag

[0286] Последовательность белка, определяющая гуманизированную тяжелую цепь Sh24C05 Hv3-11 полной длины (гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1 человека) (SEQ ID NO: 188)

25 1 mdmrvpaqll gllllwlrga rcqvqlvesg gglvkgpgsl rlscaasgft fsdyamswir
 61 qapgkglewv stisdggtyt yypdnvkgrf tisrdnakns lylqmnslra edtavyycar
 121 ewgdydgdgy wgqgtlvtvs sastkgpsvf plapssksts ggtaalgclv kdyfpepv
 181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglysllssvv tvpssslgtq tyicnvnhkp sntkvdkrve
 241 pkscdkthtc ppcpapelg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtcvvvdv shedpevkfn
 301 wyvdgvevhn aktkpreeeqy nstyrvvsvl tlvhqdwlng keykckvsnk alpapietki
 361 skakgqprep qvytlppslre emtknqvsld clvkgfypsd iavewesngq pennykttpp
 421 vldsdgsffl yskltvdksr wqqgnvfscs vmhealhnhy tqkslslspg k

35 [0287] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая гуманизированную тяжелую цепь Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG1 полной длины (гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1 человека) (SEQ ID NO: 189)

40 1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgtgt tgctttggct ccgggggtgt
 61 aggtgccaag ttcaagctgggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc
 121 agactgagtt gtgccgttcc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atggatcagg
 181 caagcaccccg ggaaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtataacc
 241 tattaccctg actccgtgaa gggtcgggttc accatttcca gggataacgc aaagaacagt

301 ctctaccccttc agatgaacag cctgagggct gaggacacccg ccgtctacta ctgcgcggca
 361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt
 421 tctgcctcaa caaaaaggacc aagtgtgttc ccactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc
 5 481 gggggcactg cagcactcggt ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg
 541 agctggaaca gtggagcact cacttctgggt gtccatactt ttccctgctgt cctgcaaagc
 601 tctggcctgt actcacttag ctccgtcggt accgtgccat cttcatctct gggcactcag
 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaaggcct agcaataacta aggtcgataa gcgggtggaa
 10 721 cccaaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccccattgcc ctgccccctga acttctggc
 781 ggtcccagcg tctttttgtt cccacccaaag cctaaagata ctctgatgat aagttagaaaca
 841 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac
 901 tggtaacgttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtt
 15 961 aatagtagat accgtgttagt cagtgttctc acagtgcgtc accaagactg gctcaacggc
 1021 aaagaataca aatgcaaaagt gtccaaacaaa gcaactcccg cccctatcga gaagactatt
 1081 agtaaggcaa agggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgcccacc cagtagagag
 1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcattgacc tgcctgggtga aaggcttcta ccccagcgcac
 1201 atgcgcgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aaccccccca
 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtccgc
 1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggattgca caaccactac
 1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag

25 [0288] Последовательность белка, определяющая гуманизированную тяжелую цепь
 Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG1 полной длины (гуманизированную вариабельную область
 тяжелой цепи и константную область IgG1 человека) (SEQ ID NO: 190)

1 mdmrvpaqll gllllwlrga rcqvqlvesg gglvkggsl rlscaasgft fsdyamswir
 61 qapgkglewv stisdggtt yypdsvkgrf tisrdnakns lylqmnslra edtavyycar
 30 121 ewgdydgfdy wgggtlvtvs sastkgpsvf plapssksts ggtaalgclv kdyfpepvtv
 181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicnvhkpn sntkvdkrve
 241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtcvvvvdv shedpevkfn
 301 wyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapieki
 35 361 skakggqprep qvytlppsre emtknqvsht clvkgfypsd iavewesnqg pennykttpp
 421 vldsdgsffl yskltvdksr wqqgnvfscs vmhealhnhy tqkslslspg k

40 [0289] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая гуманизированную
 тяжелую цепь Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG2 полной длины (гуманизированную
 вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG2 человека) (SEQ ID
 NO: 191)

1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct ccgggggtgct
 61 aggtgccaag tttagctgggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc
 45 121 agactgagtt gtgcccgttc agggttcaca ttctccgact atgcgtatgtc atggatcagg

181 caagcacccg ggaaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc
 241 tattaccctg actccgtgaa gggtcgggtc accatttcca gggataacgc aaagaacagt
 301 ctctacccctc agatgaacag cctgagggct gaggacaccc cgctctacta ctgcgcccga
 361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcacttttgt gacagtcagt
 421 tctgcctcca ccaaggccc atcggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc
 481 gagagcacag cggccctggg ctgcctggc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg
 541 tcgtggact caggcgctct gaccagcggc gtgcacaccc tcccagctgt cctacagtc
 601 tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag
 661 acctacaccc gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag
 721 cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc
 781 ttccctttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg
 841 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac
 901 ggctggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc
 961 cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag
 1021 tgcaaggctct ccaacaaagg cctccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa
 1081 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag
 1141 aaccaggtaa gcctgacctg cctggtaaaa ggcttctacc ccagcgacat cggcgtggag
 1201 tgggagagca atggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctccat gctggactcc
 1261 gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg
 1321 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc
 1381 ctctccctgt ctccggtaa a

[0290] Последовательность белка, определяющая гуманизированную тяжелую цепь Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG2 полной длины (гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG2 человека) (SEQ ID NO: 192)

30 1 mdmrpqaql1 g1lllwrlga rcqvqlvesg gglvkggsl rlscaasgft fsdyamswir
 61 qapgkglewv stisdggtyt yypdsvkgrf tisrdnakns lylqmnslra edtavyycar
 121 ewgdydgfdy wgggtlvtvs sastkgpsvf plapcsrst sestaalgclv kdyfpepv
 181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssnfgtq tytcnvdhkp snkvdktve
 241 rkccvecppc pappvagpsv flfppkpkdt lmisrtpevt cvvvvdvshed pevqfnwyvd
 301 gvevhnaktk preeqfnstf rvvsvlvvh qdwlngkeyk ckvsnkglpa piektisktk
 361 gqprepqvvt lppsreemtk nqvslltclvk gfypsdiave wesngqpenn ykttppmls
 421 dgsffflyskl tvdksrwqgg nvfscsvmhe alhnhytqks lslspgk

40 [0291] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая гуманизированную тяжелую цепь SH24C05 Hv3-21 полной длины (гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1 человека) (SEQ ID NO: 193)

1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct ccgggggtgct
 45 61 aggtgcgagg ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc

121 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc
 181 caagcacccg ggaaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc
 241 tattaccctg acaatgtcaa gggtcggttc accatttcca gggataacgc aaagaacagt
 301 ctctatttgc agatgaacag cctgagggtct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga
 361 gaatggggag attatgtgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtca
 421 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc
 481 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg
 541 agcttggaaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttccctgctgt cctgcaaagc
 601 tctggcctgt actcactcag ctccgtcggt accgtgccat cttcatctct gggcactcag
 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaaggct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa
 721 cccaaagagct gcgacaaagac tcacacttgt ccccccattgcc ctgccccctga acttctggc
 781 ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgtat aagtagaaaca
 841 cccgaggtga catgtgttgt ttagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac
 901 tggtagcttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat
 961 aatagtacat accgtgttgt cagtgttctc acagtgtgc accaagactg gctcaacggc
 1021 aaagaataaca aatgcaaaagt gtccaacaaa gcactccag cccctatcga gaagactatt
 1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag
 1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatgtacc tgcctggta aaggcttcta ccccaagc
 1201 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccc
 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttcttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccg
 1321 tggcagcagg gtaacgttt cagctgtcc gtgatgcacg aggattgca caaccactac
 1381 acccagaagt cactgaggct gagcccaggg aag

[0292] Последовательность белка, определяющая гуманизированную тяжелую цепь 24C05 Hv3-21 полной длины (гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1 человека) (SEQ ID NO: 194)

1 mdmrpqaql gllllwlrga rcevqlvesg gglvkgggsl rlscaasgft fsdyamswvr
 61 qapgkglewv stisdggtt yypdnvkgrf tisrdnakns lylqmnslra edtavyycar
 121 ewgdydgdly wgggtlvtvs sastkgpsvf plapssksts ggttaalgclv kdyfpepv
 181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicnvhkpn sntkvdkrve
 241 pkscdkthtc ppcpapelg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtcvvvdv shedpevkfn
 301 wyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapi
 361 skakgqprep qvylpppsre emtknqvslt clvkgfypsd iavewesnqg pennykttpp
 421 vldsdgsffl yskltvdksr wqqgnvfscs vmeahhnhy tqkslslspg k

[0293] Последовательность нукleinовой кислоты, кодирующая гуманизированную тяжелую цепь Sh24C05 Hv3-23 полной длины (гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1 человека) CSEO ID NO: 195)

45 1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct ccgggggtgt

61 aggtgcgagg ttcagttct ggaatctggc ggtgggcttg tacagccagg aggctccctc
 121 agactgagtt gtgccgccttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc
 181 caagcacccg ggaaaggact ggagtgggtt tcaactatca gcgcgatggcgg aacgtatacc
 5 241 tattaccctg acaatgtgaa gggtcgggccc accatttcca gggataacag caagaacaca
 301 ctctatctcc agatgaacag cctgagggct gaggacacccg ccgtctacta ctgcgcccga
 361 gaatggggag attatgatgg gtttactat tggggccagg gcacttttgt gacagtca
 421 tctgcctcaa caaaaaggacc aagtgtgttc ccactcgccc ctagcagcaa gactacatcc
 481 gggggcactg cagcactcggt ctgcctcggtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg
 541 agctgaaaca gtggggact cacttcttgtt gtccatactt ttccgttgtt cctgc当地
 601 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactc
 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaaggcct agcaataacta aggtcgataa gcccgggg
 721 cccaaagagct gcgacaagac tcacacttgtt ccccatgcc ctgcccctga acttctggc
 781 ggtcccagcg tcttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgtatgat aagtagaaaca
 841 cccgaggtga catgtgttgtt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac
 901 tggtagttt atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtt
 961 aatagtacat accgtgttgtt cagtggtctc acagtgtgc accaagactg gctcaacggc
 1021 aaagaataca aatgcaaaagt gtccaaacaaa gcaactccag cccctatcga gaagactatt
 1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag
 1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcattgacc tgcctgggtga aaggcttcta ccccaagcgac
 1201 atcgccgttg agtggggagag taacgggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccc
 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtc当地
 1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgtcc gtgatgcacg aggcatggca caaccactac
 1381 acccagaagt cactgagcct gagcccagg aag

[0294] Последовательность белка, определяющая гуманизированную тяжелую цепь

30 Sh24C05 Hv3-23 полной длины (гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1 человека) (SEQ ID NO: 196)

1 mdmrpqaql1 gllllwlrga rcevqllesg gglvqpggsl rlscaasgft fsdyamswvr
 61 qapgkglewv stisdggtt yypdnvkgrf tisrdnsknt lylqmnslra edtavyycar
 121 ewgdydgfdy wqggtlvtvs sastkgpsvf plapssksts ggtaalgclv kdyfpepv
 181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicnvhkpn sntkvdkrve
 241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtcvvvdv shedpevkfn
 301 wyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapi
 361 skakgqprep qvytlppsre emtknqvs1 clvkgfypsd iavewesnqg pennykttpp
 421 vldsdgsff1 yskltvdksr wqqgnvfscs vmhealhnhy tqks1s1spg k

[0295] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая гуманизированную тяжелую цепь Sh24C05 Hv3-30 полной длины (гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1 человека) (SEQ ID NO: 197)

1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct ccgggggtgct
 61 aggtgccagg ttcagctggc ggaatctggc ggtggggtag tacaaccagg acggccctc
 121 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc
 181 caagcacccg ggaaaggact ggagtgggtt gccactatca gcgatggcgg aacgtatacc
 241 tattaccctg acaatgtgaa gggtcggttc accatttcca gggataactc aaagaacacc
 301 ctctatctcc aaatgagtag cctgagggtct gaggacacccg ccgtctacta ctgcgcccga
 361 gaatggggag attatgatgg gtttactat tggggccagg gcacttttgt gacagtca
 421 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc
 481 gggggcactg cagcactcggt ctgcctcggtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg
 541 agctggaaaca gtggagcaact cacttctggc gtccataactt ttccgtgtgt cctgcaaagc
 601 tctggcctgt actcactcag ctccgtcggt accgtgccat cttcatctct gggcactcag
 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaaggcct agcaataacta aggtcgataa gcgggtggaa
 721 cccaaagagct gcgacaagac tcacacttgtt ccccatgccc ctgcccctga acttctggc
 781 ggtcccaagcg tcttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgtatgt aagtagaaaca
 841 cccgaggtga catgtgttgt ttagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac
 901 tggtagttt atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtt
 961 aatagtacat accgtgttgtt ctagtgcgtc acagtgtgc accaagactg gctcaacggc
 1021 aaagaataca aatgcaaaagt gtccaaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt
 1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag
 1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcattgacc tgcctggta aaggcttcta ccccaagcgcac
 1201 atcgccgttg agtggagag taacgggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccc
 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttcttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtccgc
 1321 tggcagcagg gtaacgttcc cagctgttcc gtgatgcacg aggattgca caaccactac
 1381 acccagaagt cactgagcct gagcccgagg aag

30 [0296] Последовательность белка, определяющая гуманизированную тяжелую цепь
 Sh24C05 Hv3-30 полной длины (гуманизированную вариабельную область тяжелой
 цепи и константную область IgG1 человека) (SEQ ID NO: 198)

1 mdmrvpaqll gllllwlrga rcqvqlvesg ggvvqpgrsl rlscaasgft fsdyamswvr
 61 qapgkglewv atisdggtyt yypdnvkgrf tisrdnsknt lylqmsslra edtavyycar
 121 ewgdydgdgyt wgggtlvtvs sastkgpsvf plapssksts ggtaalgclv kdyfpepvtv
 181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicnvnhkp sntkvdkrve
 241 pkscdkthtc ppcpapelg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtcvvvdv shedpevkfn
 301 wyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapietri
 361 skakgqprep qyytlppslre emtknqvsht clvkgfypsd iavewesngq pennykttpp
 421 vldsdgsffl yskltvdksr wqqgnvfscs vmhealhnhy tqkslslspg k

45 [0297] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая гуманизированную
 тяжелую цепь Hv24C05 HvA полной длины (гуманизированную вариабельную область
 тяжелой цепи и константную область IgG1 человека) (SEQ ID NO: 199)

1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct ccgggggtgct

61 aggtgcgagg ttcagctgg taaagccagg aggccctc
 121 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc
 181 caagcacccg ggaaaggact ggagtgggtt gccactatca gcgatggcgg aacgtatacc
 5 241 tattaccctg acaatgtgaa gggtcgggtc accatttcca gggataacgc aaagaacagt
 301 ctctaccttc agatgaacag cctgagggtc gaggacaccg cctgtctacta ctgcgcccga
 361 gaatggggag attatgatgg gtttactat tggggccagg gacttttgt gacagtcagt
 421 tctgcctcaa caaaaaggacc aagtgtttc ccactcgccc ctagcagcaa gactacatcc
 10 481 gggggactg cagcactcgg ctgcctcgta aaggattttt ttccagagcc agtaaccgtg
 541 agctggaaca gtggagcaact cacttcttgtt gtccataactt ttccctgctgt cctgcaaagc
 601 tctggcctgt actcaactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag
 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaaggcct agcaataacta aggtcgataaa gcgggtggaa
 15 721 cccaaagact gcgacaagac tcacacttgtt ccccatgcc ctgcccctga acttctggc
 781 ggtcccagcg tcttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaaca
 841 cccgaggtga catgtgttgtt ttagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac
 901 tggtagtgcg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtagt
 20 961 aatagtacat accgtgttagt cagtttctc acagtgtgc accaagactg gctcaacggc
 1021 aaagaataca aatgcaaaagt gtccaaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt
 1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag
 1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcattgacc tgcctggta aaggcttcta cccagcgac
 1201 atcgccgttg agtggagag taacggtagt cctgagaaca attacaagac aacccccc
 25 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttcttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcggc
 1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgtcc gtgatgcacg aggcatggca caaccactac
 1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag

[0298] Последовательность белка, определяющая гуманизированную тяжелую цепь

30 Hu24C05 HvA полной длины (гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи и константную область IgG1 человека) (SEQ ID NO: 200)

1 mdmrpapqll gllllwlrga rcevqlvesg gglvkggsl rlscaasgft fsdyamswvr
 61 qapgkglewv atisdggtt yypdnvkgrf tisrdnakns lylqmnslra edtavyycar
 35 121 ewgdydgfdy wqggtlvtvs sastkgpsvf plapssksts ggtaalgclv kdyfpepvtv
 181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicnvhkpn sntkvdkrve
 241 pkscdkthtc ppcpapelg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtcvvvdv shedpevkfn
 301 wyvdgvevhn aktpreeqy nstyrvvsvl tlvhqdwlng keykckvsnk alpapietri
 361 skakggprep qvytlppssre emtknqvsht clvkgfypsd iavewesngq pennykttpp
 40 421 vldsdgsffl yskltvdksr wqqgnvfscs vmhealhnhy tqkslslspg k

[0299] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая гуманизированную легкую цепь Sh24C05 Kv1-9 полной длины (гуманизированную вариабельную область каппа-цепи и константную область человека) (SEQ ID NO: 201)

1 atggacatga gggtgccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct
 61 cgttgcata ttcagttgac ccaatcacct agcttcctct cagcttccgt gggcgacaga
 121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtaccaacag
 5
 181 aagcccgaa aagccctaa gctgttgate tatgctgcgt caaccttggaa tagcgggtgc
 241 ccgagtcgat tctccgggttc tggctccggaa acagagttca ctctgacaat ttctagcctt
 301 cagccagaag atttcgcccac gtactattgc ctccagtagc acagctatcc ctatacattt
 361 gggcagggca ctaaaacttggaa gatcaaacgc acagttgctg ccccccagcgt gttcattttc
 10
 421 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggt actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac
 481 ttttacccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac
 541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttccacc
 601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga gtttacacac
 15
 661 cagggtttgt cttagtcctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt

[0300] Последовательность белка, определяющая гуманизированную легкую цепь Sh24C05 Kv1-9 полной длины (гуманизированную вариабельную область каппа-цепи и константную область человека) (SEQ ID NO: 202)

20 1 mdmrvpaqll gllllwlrga rcdiqltqsp sflsasvgdr vtitcrasqe isgylswyqq
 61 kpgkapklli yaastldsgv psrfsgsgsg teftltissl qpedfatyyt lqydsypytf
 121 gqgtnkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvclnn fypreakvqw kvdnalqsgn
 181 sqesvteqds kdstyslsst ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

[0301] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая гуманизированную легкую цепь Sh24C05 Kv1-16 полной длины (гуманизированную вариабельную область каппа-цепи и константную область человека) (SEQ ID NO: 203)

25 1 atggacatga gggtgccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct
 61 cgttgcata ttcagatgac ccaatcacct agcagtcctc cagcttccgt gggcgacaga
 121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gttcaacag
 181 aagcccgaa aggcccgaa gagcttgate tatgctgcgt caaccttggaa tagcgggtgc
 241 ccgagtcgat tctccgggttc tggctccggaa accgacttta ctctgacaat ttctagcctt
 301 cagccagaag atttcgcccac gtactattgc ctccagtagc acagctatcc ctatacattt
 361 gggcagggca ctaaaacttggaa gatcaaacgc acagttgctg ccccccagcgt gttcattttc
 421 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggt actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac
 481 ttttacccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac
 541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttccacc
 601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga gtttacacac
 40
 661 cagggtttgt cttagtcctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt

[0302] Последовательность белка, определяющая гуманизированную легкую цепь Sh24C05 Kv1-16 полной длины (гуманизированную вариабельную область каппа-цепи и константную область человека) (SEQ ID NO: 204)

1 mdmrpvaqll gllllwlrga rcdiqmtqsp ss1sasvgdr vtitcrasqe isgylswfqq
 61 kpgkapksli yaastldsgv psrfsgsgsg tdf1tiss1 qpedfatyy1 lqydsypytf
 121 gqgtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvclnn fypreakvqw kvdnalqsgn
 181 sqesvteqds kdstyslsst ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtk1 fnrgec

[0303] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая гуманизированную легкую цепь Sh24C05 Kv1-17 полной длины (гуманизированную вариабельную область каппа-цепи и константную область человека) (SEQ ID NO: 205)

10 1 atggacatga ggg1gcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct
 61 cg1tgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga
 121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtatcaacag
 181 aagcccggaa aagccccaaa gaggttgate tatgctgcgt caaccttgg1 tagcgg1gtc
 241 ccgagtcgat tctccgg1tc tggctccgg1 accgagttca ctctgacaat ttctagcc1t
 301 cagccagaag atttcgcccac gtactattgc ctccagta1c acagctatcc ctatacattt
 361 gggcagggca ct1aaactgg1 gatcaa1acgc acagttgctg cccccagcgt gttcat1ttc
 421 ccac1tagcg atgagcagct gaaaagcggt actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac
 481 ttttacc1ac g1t1aggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctgg1aaac
 541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa ct1atttact ctcttccacc
 601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaagg1t acgcctgcga ggttacacac
 661 caggg1ttgt ct1agtcctgt cacca1agtcc ttcaataggg gcgaatgt

25 [0304] Последовательность белка, определяющая гуманизированную легкую цепь Sh24C05 Kv1-17 полной длины (гуманизированную вариабельную область каппа-цепи и константную область человека) (SEQ ID NO: 206)

30 1 mdmrpvaqll gllllwlrga rcdiqmtqsp ss1sasvgdr vtitcrasqe isgylswyqq
 61 kpgkapkrli yaastldsgv psrfsgsgsg teftltiss1 qpedfatyy1 lqydsypytf
 121 gqgtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvclnn fypreakvqw kvdnalqsgn
 181 sqesvteqds kdstyslsst ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtk1 fnrgec

35 [0305] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая гуманизированную легкую цепь Sh24C05 Kv1-33 полной длины (гуманизированную вариабельную область каппа-цепи и константную область человека) (SEQ ID NO: 207)

40 1 atggacatga ggg1gcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct
 61 cg1tgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga
 121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtaccaacag
 181 aagcccggaa aggccccaaa gctgttgatc tatgctgcgt caaccttgg1 tagcgg1gtc

241 ccgagtcat tctccgggtc tggctccgga acagacttta cttttacaat ttcttagcctt
 301 cagccagagg acatcgccac gtactattgc ctccagtagc acagctatcc ctatacattt
 361 gggcagggca ctaaaactgga gatcaaacgc acagttgctg ccccccagcgt gttcattttc
 5 421 ccacctagcg atgagcagct gaaaaagcggt actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac
 481 ttttacccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac
 541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttccacc
 601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggat acgcctgcga ggttacacac
 10 661 cagggtttgt cttagtcctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt

[0306] Последовательность белка, определяющая гуманизированную легкую цепь Sh24C05 Kv1-33 полной длины (гуманизированную вариабельную область каппа-цепи и константную область человека) (SEQ ID NO: 208)

15 1 mdmrpqaql1 gllllwlrga rcdiqmtqsp ss1sasvgdr vt1tcrasqe isgylswyqq
 61 kpgkapklli yaastldsgv psrfsgsgsg tdftftiss1 qpediatyy1 lqydsypytf
 121 gqggtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvclnn fypreakvqw kvdnalqsgn
 181 sqesvteqds kd1styslsst lt1skadyek hkvyacevth qglsspvtk1 fnrgec

20 [0307] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая гуманизированную легкую цепь Sh24C05 Kv1-39 полной длины (гуманизированную вариабельную область каппа-цепи и константную область человека) (SEQ ID NO: 209)

25 1 atggacatga ggggtgcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct
 61 cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtcctc cagctccgt gggcgacaga
 121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtatcaacag
 181 aagcccgaa aagccccctaa gctgttgatc tatgctgcgt caaccttgg1 tagcgg1gtc
 241 ccgagtcat tctccgggtc tggctccgga actgacttca ctctgacaat ttcttagcctt
 30 301 cagccagaag atttcgcccac gtactattgc ctccagtagc acagctatcc ctatacattt
 361 gggcagggca ctaaaactgga gatcaaacgc acagttgctg ccccccagcgt gttcattttc
 421 ccacctagcg atgagcagct gaaaaagcggt actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac
 481 ttttacccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac
 541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttccacc
 55 601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggat acgcctgcga ggttacacac
 661 cagggtttgt cttagtcctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt

40 [0308] Последовательность белка, определяющая гуманизированную легкую цепь Sh24C05 Kv1-39 полной длины (гуманизированную вариабельную область каппа-цепи и константную область человека) (SEQ ID NO: 210)

45 1 mdmrpqaql1 gllllwlrga rcdiqmtqsp ss1sasvgdr vt1tcrasqe isgylswyqq
 61 kpgkapklli yaastldsgv psrfsgsgsg tdftltiss1 qpedfatyy1 lqydsypytf
 121 gqggtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvclnn fypreakvqw kvdnalqsgn
 181 sqesvteqds kd1styslsst lt1skadyek hkvyacevth qglsspvtk1 fnrgec
 [0309] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая гуманизированную

легкую цепь Hu24C05 KvA полной длины (гуманизированную вариабельную область каппа-цепи и константную область человека) (SEQ ID NO: 211)

```

5      1 atggacatga gggtgccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct
      61 cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagttccgt gggcgacaga
      121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gctgcaacag
      181 aagcccggag ggcgcataa gaggttgatc tatgctgcgt caaccttggaa tagcgggtgc
      241 ccgagtcgat tctccgggatc tggctccggaa agtgactaca ctctgacaat ttcttagcctt
      301 cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagatcg acagctatcc ctatacattt
      361 gggcagggca ctaaaacttggaa gatcaaacgc acagttgctg ccccccagcgt gttcattttc
      421 ccacccatcgat atgagcagct gaaaagcggt actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac
      481 ttttacccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac
      541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttccacc
      601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggat acgcctgcga gtttacacac
      661 cagggtttgt cttagtccctgt caccaagtcc ttcaataggg gcaatgt

```

[0310] Последовательность белка, определяющая гуманизированную легкую цепь Hu24C05 KvA полной длины (гуманизированную вариабельную область каппа-цепи и константную область человека) (SEQ ID NO: 212)

```

20      1 mdmrpvaql1 gllllwlrga rcdiqmtqsp ss1sasvgdr vtitcrasqe isgylswlqq
      61 kpggaikrli yaastldsgv psrfsgsgsg sdyltissl qpedfatyyt lqydsypytf
      121 gqggtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvclnn fypreakvqw kvdnalqsgn
      181 sqesvteqds kdsty1s1st lt1skadyek hkvyacevth qglsspvtkf fnrgec

```

[0311] Для удобства в таблице 13 приведена карта соответствий, показывающая SEQ ID NO. каждой последовательности, описанной в данном примере.

Таблица 13

SEQ ID NO.	Нуклеиновая кислота или белок
175	Константная область IgG1 человека - нуклеиновая кислота
176	Константная область IgG1 человека - белок
177	Константная область IgG2 человека - нуклеиновая кислота
178	Константная область IgG2 человека - белок
179	Константная область каппа-цепи человека - нуклеиновая кислота
180	Константная область каппа-цепи человека - белок
181	Вариабельная область тяжелой цепи химерного 24C05 мыши + константная область IgG1 человека - нуклеиновая кислота
182	Вариабельная область тяжелой цепи химерного 24C05 мыши + константная область IgG1 человека - белок
183	Вариабельная область легкой цепи химерного 24C05 мыши + константная область каппа-цепи человека - нуклеиновая кислота
184	Вариабельная область легкой цепи химерного 24C05 мыши + константная область каппа-цепи человека - белок
185	Вариабельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-7 человека + константная область IgG1 человека - нуклеиновая кислота
186	Вариабельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-7 человека + константная область IgG1 человека - белок
187	Вариабельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-11 человека + константная область IgG1 человека - нуклеиновая кислота
188	Вариабельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-11 человека + константная область IgG1 человека - белок
189	Вариабельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG1 человека + константная область IgG1 человека - нуклеиновая кислота
190	Вариабельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG1 человека + константная область IgG1 человека - белок

191	Вариабельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG2 человека + константная область IgG2 человека - нуклеиновая кислота
192	Вариабельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG2 человека + константная область IgG2 человека - белок

Таблица 13 (Прод.)

SEQ ID NO.	Нуклеиновая кислота или белок
193	Вариабельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-21 человека + константная область IgG1 человека - нуклеиновая кислота
194	Вариабельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-21 человека + константная область IgG1 человека - нуклеиновая кислота
195	Вариабельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-23 человека + константная область IgG1 человека - нуклеиновая кислота
196	Вариабельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-23 человека + константная область IgG1 человека - белок
197	Вариабельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-30 человека + константная область IgG1 человека - нуклеиновая кислота
198	Вариабельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-30 человека + константная область IgG1 человека - белок
199	Вариабельная область тяжелой цепи гуманизированного Hu24C05 HvA человека + константная область IgG1 человека - нуклеиновая кислота
200	Вариабельная область тяжелой цепи гуманизированного Hu24C05 HvA человека + константная область IgG1 человека - белок
201	Вариабельная область гуманизированного Sh24C05 Kv1-9 человека + константная область каппа-цепи человека - нуклеиновая кислота
202	Вариабельная область гуманизированного Sh24C05 Kv1-9 человека + константная область каппа-цепи человека - белок
203	Вариабельная область гуманизированного Sh24C05 Kv1-16 человека + константная область каппа-цепи человека - нуклеиновая кислота
204	Вариабельная область гуманизированного Sh24C05 Kv1-16 человека + константная область каппа-цепи человека - белок
205	Вариабельная область гуманизированного Sh24C05 Kv1-17 человека + константная область каппа-цепи человека - нуклеиновая кислота
206	Вариабельная область гуманизированного Sh24C05 Kv1-17 человека + константная область каппа-цепи человека - белок
207	Вариабельная область гуманизированного Sh24C05 Kv1-33 человека + константная область каппа-цепи человека - нуклеиновая кислота
208	Вариабельная область гуманизированного Sh24C05 Kv1-33 человека + константная область каппа-цепи человека - белок
209	Вариабельная область гуманизированного Sh24C05 Kv1-39 человека + константная область каппа-цепи человека - нуклеиновая кислота
210	Вариабельная область гуманизированного Sh24C05 Kv1-39 человека + константная область каппа-цепи человека - белок

Таблица 13 (Прод.)

SEQ ID NO.	Нуклеиновая кислота или белок
211	Вариабельная область гуманизированного Hu24C05 KvA человека + константная область каппа-цепи человека - нуклеиновая кислота
212	Вариабельная область гуманизированного Hu24C05 KvA человека + константная область каппа-цепи человека - белок

[0312] В таблице 14 ниже показаны антитела, содержащие тяжелую и легкую цепи химерного иммуноглобулина и каждую из возможных комбинаций тяжелой и легкой цепей гуманизированного иммуноглобулина полной длины.

Таблица 14

Название антитела	Легкая цепь	Тяжелая цепь
Sh24C05-1	24C05 Химерный каппа (SEQ ID NO:184)	GP203 24C05 Химерный тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 182)
Sh24C05-14	Hu24C05 KvA Каппа (SEQ ID NO: 212)	Hu24C05 HvA IgG1 (SEQ ID NO: 200)
Sh24C05-15	Hu24C05 KvA Каппа (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-21 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 194)
Sh24C05-16	Hu24C05 KvA Каппа (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-23 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 196)
Sh24C05-17	Hu24C05 KvA Каппа (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-30 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 198)
Sh24C05-18	Hu24C05 KvA Каппа (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-7 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 186)
Sh24C05-19	Hu24C05 KvA Каппа (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-11 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 188)

Sh24C05-19 N62S IgG1	Hu24C05 KvA Каппа (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 190)
Sh24C05-19 N62S IgG2	Hu24C05 KvA Каппа (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Тяжелый IgG2 (SEQ ID NO: 192)
Sh24C05-20	Sh24C05 Kv1-16 Каппа (SEQ ID NO: 204)	Hu24C05 HvA IgG1 (SEQ ID NO: 200)

5

Таблица 14 (Прод.)

Название антитела	Легкая цепь	Тяжелая цепь
Sh24C05-21	Sh24C05 Kv1-16 Каппа (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-21 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 194)
Sh24C05-22	Sh24C05 Kv1-16 Каппа (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-23 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 196)
Sh24C05-23	Sh24C05 Kv1-16 Каппа (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-30 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 198)
Sh24C05-24	Sh24C05 Kv1-16 Каппа (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-7 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 186)
Sh24C05-25	Sh24C05 Kv1-16 Каппа (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-11 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 188)
Sh24C05-25 N62S IgG1	Sh24C05 Kv1-16 Каппа (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 190)
Sh24C05-25 N62S IgG2	Sh24C05 Kv1-16 Каппа (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Тяжелый IgG2 (SEQ ID NO: 192)
Sh24C05-26	Sh24C05 Kv1-17 Каппа (SEQ ID NO: 206)	Hu24C05 HvA IgG1 (SEQ ID NO: 200)
Sh24C05-27	Sh24C05 Kv1-17 Каппа (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-21 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 194)
Sh24C05-28	Sh24C05 Kv1-17 Каппа (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-23 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 196)
Sh24C05-29	Sh24C05 Kv1-17 Каппа (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-30 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 198)
Sh24C05-30	Sh24C05 Kv1-17 Каппа (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-7 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 186)
Sh24C05-31	Sh24C05 Kv1-17 Каппа (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-11 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 188)
Sh24C05-31N62S IgG1	Sh24C05 Kv1-17 Каппа (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 190)
Sh24C05-31N62S IgG2	Sh24C05 Kv1-17 Каппа (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Тяжелый IgG2 (SEQ ID NO: 192)

10

15

20

Таблица 14 (Прод.)

Название антитела	Легкая цепь	Тяжелая цепь
Sh24C05-32	Sh24C05 Kv1-33 Каппа (SEQ ID NO: 208)	Hu24C05 HvA IgG1 (SEQ ID NO: 200)
Sh24C05-33	Sh24C05 Kv1-33 Каппа (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-21 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 194)
Sh24C05-34	Sh24C05 Kv1-33 Каппа (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-23 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 196)
Sh24C05-35	Sh24C05 Kv1-33 Каппа (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-30 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 198)
Sh24C05-36	Sh24C05 Kv1-33 Каппа (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-7 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 186)
Sh24C05-37	Sh24C05 Kv1-33 Каппа (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-11 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 188)
Sh24C05-37 N62S IgG1	Sh24C05 Kv1-33 Каппа (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 190)
Sh24C05-37 N62S IgG2	Sh24C05 Kv1-33 Каппа (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Тяжелый IgG2 (SEQ ID NO: 192)
Sh24C05-38	Sh24C05 Kv1-9 Каппа (SEQ ID NO: 202)	Hu24C05 HvA IgG1 (SEQ ID NO: 200)
Sh24C05-39	Sh24C05 Kv1-9 Каппа (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-21 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 194)
Sh24C05-40	Sh24C05 Kv1-9 Каппа (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-23 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 196)
Sh24C05-41	Sh24C05 Kv1-9 Каппа (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-30 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 198)
Sh24C05-42	Sh24C05 Kv1-9 Каппа (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-7 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 186)
Sh24C05-43	Sh24C05 Kv1-9 Каппа (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-11 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 188)
Sh24C05-43 N62S IgG1	Sh24C05 Kv1-9 Каппа (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 190)

25

30

35

Таблица 14 (Прод.)

Название антитела	Легкая цепь	Тяжелая цепь
Sh24C05-43 N62S IgG2	Sh24C05 Kv1-9 Каппа (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Тяжелый IgG2 (SEQ ID NO: 192)
Sh24C05-44	Sh24C05 Kv1-39 Каппа (SEQ ID NO: 210)	Hu24C05 HvA IgG1 (SEQ ID NO: 200)
Sh24C05-45	Sh24C05 Kv1-39 Каппа (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-21 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 194)
Sh24C05-46	Sh24C05 Kv1-39 Каппа (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-23 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 196)
Sh24C05-47	Sh24C05 Kv1-39 Каппа (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-30 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 198)
Sh24C05-48	Sh24C05 Kv1-39 Каппа (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-7 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 186)
Sh24C05-49	Sh24C05 Kv1-39 Каппа (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-11 Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 188)
Sh24C05-49 N62S IgG1	Sh24C05 Kv1-39 Каппа (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Тяжелый IgG1 (SEQ ID NO: 190)

40

45

Sh24C05-49 N62S IgG2	Sh24C05 Kv1-39 Каппа (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Тяжелый IgG2 (SEQ ID NO: 192)
----------------------	---------------------------------------	---

[0313] Конструкт антитела, содержащий химерные тяжелую и легкую цепи полной длины, указан ниже:

5 Химерный 24C05 = Тяжелая цепь полной длины химерного 24C05 (вариабельная область мыши и константная область IgG1 человека) (SEQ ID NO: 182) плюс легкая цепь полной длины химерного 24C05 (вариабельная область мыши и каппа-константная область человека) (SEQ ID NO: 184)

10 [0314] Четыре из возможных конструктов антител, содержащих тяжелую и легкую цепи полной длины иммуноглобулина, содержащие гуманизированные вариабельные области, указаны ниже.

15 Sh24C05-25 N62S IgG1 = Гуманизированная вариабельная область тяжелой цепи Sh24C05 Hv3-11 N62S и константная область IgG1 человека (SEQ ID NO: 190) плюс вариабельная область легкой цепи Sh24C05 Kv1-16 и каппа-константная область человека (SEQ ID NO: 204)

Sh24C05-25 N62S IgG2 = Гуманизированная вариабельная область тяжелой цепи Sh24C05 Hv3-11 N62S и константная область IgG2 человека (SEQ ID NO: 192) плюс вариабельная область легкой цепи Sh24C05 Kv1-16 и каппа-константная область человека (SEQ ID NO: 204)

20 Sh24C05-31 N62S IgG1 = Гуманизированная вариабельная область тяжелой цепи Sh24C05 Hv3-11 N62S и константная область IgG1 человека (SEQ ID NO: 190) плюс вариабельная область легкой цепи Sh24C05 Kv1-17 и каппа-константная область человека (SEQ ID NO: 206)

25 Sh24C05-31 N62S IgG2 = Гуманизированная вариабельная область тяжелой цепи Sh24C05 Hv3-11 N62S и константная область IgG2 человека (SEQ ID NO: 192) плюс вариабельная область легкой цепи Sh24C05 Kv1-17 и каппа-константная область человека (SEQ ID NO: 206)

В. Связывающие аффинности гуманизированных и химерных моноклональных антител к ErbB3

30 [0315] Связывающие аффинности и кинетики взаимодействия моноклональных антител, полученных в примере 12, к рекомбинантному мономерному белку ErbB3 человека (расщепленному rhErbB3) измеряли с помощью поверхностного плазмонного резонанса с использованием прибора Biacore® T 100 (Biacore). Мономерный ErbB3 получали путем протеазного расщепления rhErbB3-Fc (R&D Systems, № по кат. 348-RB).

35 [0316] Антитело козы к Fc IgG человека (Jackson ImmunoResearch, № по кат. 109-005-098) иммобилизировали на сенсорных чипах CM4 с карбоксиметилированным декстраном (Biacore, № по кат. BR-1005-34) путем аминного связывания (Biacore, № по кат. BR-1000-50) с использованием стандартного протокола связывания в соответствии с инструкциями поставщика. Анализы проводили при 37°C с использованием PBS (Invitrogen, № по кат. 14040-133), содержащего 0,05% сурфактанта P20 (Biacore, № по кат. BR-1000-54) в качестве подвижного буфера.

40 [0317] Антитела захватывались в отдельные проточные ячейки при скорости потока 60 мкл/мин. Время впрыскивания варьировали для каждого антитела так, чтобы достичь Rmax между 30 и 60 RU. Буфер или расщепленный rhErbB3, разведенный в подвижном буфере, впрыскивали последовательно над стандартной поверхностью (без захваченного антитела) и активной поверхностью (тестируемое антитело) в течение 300 секунд при 60 мкл/мин. Фазу диссоциации контролировали в течение вплоть до 1200 секунд. Поверхность затем регенерировали путем двух 60-секундных впрыскиваний глицина,

рН 2,25 (получен из глицина рН 2,0 (Biacore, № по кат. BR-1003-55) и рН 2,5 (Biacore, № по кат. BR-1003-56)) при 60 мкл/мин. Для первоначального скрининга тестировали только одну или две концентрации расщепленного rhErbB3, как правило, 5,0 и 1,25 нМ (результаты суммированы в таблице 15).

[0318] Кинетические параметры определяли с использованием кинетической функции программного обеспечения BIAevaluation (Biacore) с вычитанием двойного контроля. Определяли кинетические параметры для каждого антитела, k_a (константа скорости ассоциации), k_d (константа скорости диссоциации) и K_D (равновесная константа диссоциации). Исходные моноклональные антитела подвергли скринингу с использованием супернатанта среды клеточной культуры, содержащей секретируемые антитела, и кинетические значения моноклональных антител относительно расщепленного rhErbB3 при 37°C суммируются в таблице 15.

Таблица 15

Антитело	k_a (1/Mc)	k_d (1/c)	K_D (M)	n
Sh24C05-1	2,52E+06	4,48E-04	1,78E-10	3
Sh24C05-14	2,88E+06	4,98E-04	1,73E-10	2
Sh24C05-15	2,67E+06	4,99E-04	1,87E-10	2
Sh24C05-16	2,75E+06	4,04E-04	1,47E-10	2
Sh24C05-17	2,79E+06	4,17E-04	1,50E-10	2
Sh24C05-18	2,88E+06	4,63E-04	1,61E-10	2
Sh24C05-19	3,00E+06	2,55E-04	8,55E-11	2
Sh24C05-20	2,67E+06	5,91E-04	2,21E-10	2
Sh24C05-21	3,11E+06	6,62E-04	2,20E-10	2
Sh24C05-22	2,79E+06	6,01E-04	2,16E-10	2
Sh24C05-23	2,79E+06	7,21E-04	2,63E-10	2
Sh24C05-24	2,90E+06	6,28E-04	2,18E-10	2
Sh24C05-25	2,63E+06	4,59E-04	1,75E-10	2
Sh24C05-26	3,36E+06	7,39E-04	2,20E-10	2
Sh24C05-27	3,34E+06	7,98E-04	2,40E-10	2
Sh24C05-28	3,26E+06	6,14E-04	1,89E-10	2
Sh24C05-29	3,25E+06	5,88E-04	1,82E-10	2

Таблица 15 (Прод.)

Антитело	k_a (1/Mc)	k_d (1/c)	K_D (M)	n
Sh24C05-30	4,48E+06	7,87E-04	1,90E-10	2
Sh24C05-31	3,47E+06	2,92E-04	8,65E-11	2
Sh24C05-32	9,98E+06	6,02E-03	6,03E-10	1
Sh24C05-33	4,02E+06	4,33E-03	1,08E-09	1
Sh24C05-34	1,09E+07	6,00E-03	5,52E-10	1
Sh24C05-35	8,44E+06	5,53E-03	6,55E-10	1
Sh24C05-36	5,18E+06	4,34E-03	8,37E-10	1
Sh24C05-37	5,94E+06	2,00E-03	3,74E-10	2
Sh24C05-38	2,71E+07	1,54E-02	5,67E-10	1
Sh24C05-39	1,18E+07	9,67E-03	8,19E-10	1
Sh24C05-40	2,11E+07	1,06E-02	5,03E-10	1
Sh24C05-41	1,81E+07	1,21E-02	6,69E-10	1
Sh24C05-42	7,35E+06	6,82E-03	9,27E-10	1
Sh24C05-43	6,16E+06	3,58E-03	5,82E-10	1
Sh24C05-44	7,96E+06	5,12E-03	6,44E-10	1
Sh24C05-45	8,57E+06	6,06E-03	7,07E-10	1
Sh24C05-46	7,99E+06	4,40E-03	5,51E-10	1
Sh24C05-47	7,98E+06	4,41E-03	5,53E-10	1
Sh24C05-48	8,72E+06	4,90E-03	5,62E-10	1
Sh24C05-49	4,08E+06	1,70E-03	4,16E-10	2

[0319] Результаты в таблице 15 демонстрируют, что химерные и каждое из гуманизированных антител 24C05 обладают быстрыми скоростями ассоциации (k_a), очень медленными скоростями диссоциации (k_d) и очень высокими аффинностями (K_D).

5 В частности, антитела имеют аффинности в пределах от около 87 пМ до около 1 нМ.

[0320] Также определяли связывающие аффинности и кинетику конкретных очищенных моноклональных антител. Для дальнейшей характеристики конкретных антител проводили эксперименты с плазменным поверхностным резонансом, описываемые выше, с использованием концентраций расщепленного rhErbB3 между 0,3125 нМ и 5,0 нМ (2-кратные серийные разведения).

10 [0321] Кинетические значения конкретных очищенных моноклональных антител (т.е. Sh24C05-1, Sh24C05-25, Sh24C05-25 N62S IgG1, Sh24C05-25 N62S IgG2, Sh24C05-31, Sh24C05-31 N62S IgG1 и Sh24C05-31 N62S IgG2) на расщепленном rhErbB3 при 37°C суммированы в таблице 16.

15 Таблица 16

Антитело	k_a (1/Mc)	k_d (1/c)	K_D (M)	n
Sh24C05-1	3,5E+06	4,4E-04	1,4E-10	3
Sh24C05-25	4,0E+06	5,0E-04	1,3E-10	4
Sh24C05-25 N62S IgG1	2,9E+06	4,5E-04	1,6E-10	4
Sh24C05-25 N62S IgG2	2,7E+06	3,4E-04	1,2E-10	4
Sh24C05-31	4,7E+06	2,8E-04	6,3E-11	3
Sh24C05-31 N62S IgG1	3,5E+06	2,7E-04	7,6E-11	6
Sh24C05-31 N62S IgG2	3,2E+06	2,4E-04	7,4E-11	3

[0322] Результаты в таблице 16 демонстрируют, что связывающие аффинности очищенных антител находятся в пределах от около 63 пМ до около 160 пМ, когда 25 тестируются при 37°C.

С.Сравнение других антител к ErbB3

[0323] Три антитела человека, которые ингибируют функцию ErbB3 человека, сконструировали и экспрессировали с использованием опубликованной информации. Одно антитело, называемое как АЬ #6, сконструировали как антитело человека IgG2/Лямбда, на основании раскрытия Schoeberi et al., US 2009/0291085 (Merrimack Pharmaceuticals, Inc.). Два дополнительных антитела, называемые как U1-53 и U1-59, сконструировали как антитела человека IgG1/Каппа, на основании раскрытия Rothe et al., US 2008/0124345 (U3 Pharma AG and Amgen, Inc.).

[0324] Кинетические параметры для антител Ab#6, U1-53 и U1-59 определили 35 посредством Biacore при 37°C с использованием расщепленного rhErbB3 (мономера), описываемого выше (См. Раздел В. Связывающие аффинности гуманизированных и химерных моноклональных антител к ErbB3). Как сенсограммы Biacore (ФИГ.17), так и кинетические значения (Таблица 17) показаны для каждого антитела.

40 Таблица 17

Антитело	k_a (1/Mc)	k_d (1/c)	K_D (M)	n
Sh24C05-31 N62S IgG1	3,5+06	2,7E-04	7,6E-11	6
Ab#6	9,3E+05	1,9E-04	2,3E-10	3
U1-59	1,8E+06	9,4E-04	5,3E-10	3
U1-53	-	-	-	-

45 [0325] Результаты в таблице 17 демонстрируют, что общая равновесная константа диссоциации (K_D) для Sh24C05-31 N62S IgG1 (76 пМ) была меньше (т.е. более высокая аффинность), чем K_D для антител Ab#6 и U1-59 (230 пМ ($p<0,01$) и 530 пМ ($p<0,0005$),

соответственно). Равновесную константу диссоциации (K_D) для U1-53 не смогли определить из-за слабого подбора кривой (см. ФИГ.17, на которой показана высокая $K_{дис}$ U1-53). K_D антител Ab#6, U1-53 и U1-59 можно также сравнить с другими гуманизированными вариантами 24C05, сравнивая таблицы 16 и 17.

⁵ [0326] Таким образом, аффинность для Sh24C05-31 N62S IgG1 значительно выше, чем аффинность Ab#6 и U1-59, как раскрывается в данном документе.

Пример 13 - Активность нейтрализации для гуманизированных антител к ErbB3

¹⁰ [0327] В этом примере гуманизированные антитела, полученные в Примере 12, тестировали в отношении их способности ингибировать связывание rhErbB3 с NRG1- β 1 посредством ECL-анализа. 96-луночные стандартные планшеты для связывания Multi-array (Meso Scale Discovery, № по кат. L15XA-3) покрывали 50 мкл 0,5 мкг/мл rhErbB3/Fc (R&D Systems, № по кат. 348-RB) в PBS (Invitrogen, № по кат. 14040-133) в течение одного часа при комнатной температуре без встряхивания. Планшеты затем промывали три раза PBS +0,1% Tween 20 (Sigma P5927) и блокировали 200 мкл 100% лошадиной сыворотки, инактивированной нагреванием (GIBCO, № по кат. 26050-088) в течение 1,5 часов при комнатной температуре. После трехразового промывания планшетов PBS +0,1% Tween в планшеты добавляли 25 мкл разведения антитела в течение еще одного часа при комнатной температуре со встряхиванием. Лиганд NRG1- β 1 (R&D Systems, № по кат. 377-HB, 26 кДа) добавляли в лунки в конечной концентрации 0,25 мкг/мл. Планшеты промывали три раза PBS +0,1% Tween и инкубировали с 25 мкл 1 мкг/мл биотинилированного антитела к NRG1- β 1 человека (R&D Systems, кат. Нет BAF377), проинкубированного в течение одного часа с SULTO-TAG Streptavidin (Meso Scale Discovery, № по кат. R32AD-5), в течение одного часа при комнатной температуре со встряхиванием. Планшеты затем промывали три раза PBS +0,1% Tween, и в каждую лунку добавляли 150 мкл IX буфера для считывания (Meso Scale Discovery, № по кат. R92TC-1) перед тем, как планшеты анализировали на приборе Sector® Imager 2400 (Meso Scale Discovery).

²⁰ [0328] Взаимодействие NRG1- β 1 с rhErbB3 ингибировалось антителами Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1 и Sh24C05-31 N62S-IgG2 (ФИГ.18а). Антитело Ab#6 IgG2, описываемое в Schoeberi et al. (выше), и антитела U1-53 и U1-59, описываемые в Rothe et al. (выше), также протестировали на их способность ингибировать связывание ErbB3 с NRG1- β 1. Как показано на ФИГ.18В, каждое из антител Ab#6 IgG2, U1-53 и U1-59 ингибирует связывание ErbB3 с NRG1- β 1.

³⁰ [0329] Значения IC₅₀ гуманизированных антител 24C05 в отношении нейтрализации связывания NRG1- β 1 с hErbB3 (т.е. Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1 и Sh24C05-31-N62S IgG2) были вычислены и суммированы в таблице 18. Значения IC₅₀ для активности нейтрализации NRG1- β 1 антителами человека к ErbB3, Ab#6 IgG2, U1-53 и U1-59, также показаны в таблице 18.

⁴⁰ Таблица 18

Антитело	IC ₅₀ (нм)		
	Среднее	Стандартное отклонение	n
Sh24C05-25 N62S-IgG1	0,1219	0,0173	4
Sh24C05-25 N62S-IgG2	0,1117	0,0154	4
Sh24C05-31 N62S-IgG1	0,1242	0,0391	5
Sh24C05-31 N62S-IgG2	0,0860	0,0588	4
U1-53	0,1128	0,0615	3
U1-59	0,3181	0,0274	3
Ab#6 IgG2	1,5161	0,5883	5

[0330] Результаты в таблице 18 демонстрируют, что антитела Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1 и Sh24C05-31 N62S-IgG2 эффективно нейтрализовали связывание NRG1- β 1 с rhErbB3. Хотя антитела человека к ErbB3, Ab#6 IgG2, U1-53 и U1-59, также показали активность нейтрализации, гуманизированные 5 антитела Sh24C05 (т.е. Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1 и Sh24C05-31 N62S-IgG2) имели превосходящую способность к нейтрализации, чем U1-59 или Ab#6 IgG2.

Пример 14 - Антипролиферативная активность

[0331] В данном примере гуманизированные антитела, полученные в Примере 12,

10 тестировали в отношении их способности ингибировать NRG1- β 1-зависимую пролиферацию клеток в клеточной системе BaF/3, разработанной для экспрессии как Her2, так и ErbB3 человека.

[0332] Клетки BaF/3, экспрессирующие рецепторы Her2 и ErbB3, описываемые в примере 6, обрабатывали антителами к ErbB3 в отсутствии кондиционированной WEHI 15 среды, но в присутствие NRG1- β 1 (100 нг/мл). Анализы проводили в 96-луночном планшете (5000 клеток на лунку) в присутствии NRG1- β 1 (100 нг/мл) и различных концентрациях антител (0,018-5000 нг/мл в конечного объеме 100 мкл). MTT-анализы (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид) проводили через 3-4 дня после стимуляции NRG1- β 1.

20 [0333] Результаты демонстрируют, что Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1 и Sh24C05-31 N62S-IgG2 ингибировали NRG-индуцированную пролиферацию клеток Her2/ErbB3 - BaF/3 дозозависимым образом (ФИГ.19А).

[0334] Значения IC₅₀ для ингибирования пролиферации NRG1- β 1-зависимой линии 25 клеток Her2/ErbB3-BaF/3 гуманизированными антителами 24C05 (т.е. Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, Sh24C05-31 N62S-IgG2) рассчитали и суммировали в таблице 19.

Таблица 19

Her2/ErbB3-BaF/3, NRG1- β 1-зависимая пролиферация

Антитело	IC ₅₀ (нм) - Среднее	Стандартное отклонение	n
Sh24C05-25 N62S-IgG1	0,0981	0,0187	2
Sh24C05-25 N62S-IgG2	0,2482	0,0124	2
Sh24C05-31 N62S-IgG1	0,1245	0,0181	5
Sh24C05-31 N62S-IgG2	0,2392	0,0217	2
U1-53	0,8128	0,0268	3
U1-59	0,8364	0,0434	5
Ab#6 IgG2	6,3015	0,8577	2

[0335] Результаты в таблице 19 демонстрируют, что антитела Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1 и Sh24C05-31 N62S-IgG2 сильно ингибировали NRG1- β 1-индуцированную пролиферацию клеток BaF/3, экспрессирующих 40 Her2/ErbB3.

[0336] Ингибиторную активность антител к ErbB3, Ab#6 IgG2, U1-53 и U1-59, также тестировали в анализе NRG1- β 1-зависимой пролиферации клеток Her2/ErbB3-BaF/3. Показанные на ФИГ.19В результаты демонстрируют, что антитела Ab#6 IgG2, U1-53 и U1-59 ингибировали NRG-индуцированную пролиферацию клеток Her2/ErbB3-BaF/3 45 дозозависимым образом. Данные ингибирования NRG1- β 1-зависимой пролиферации клеток Her2/ErbB3-BaF/3 антителами Ab#6 IgG2, U1-53 и U1-59 суммированы в таблице 19. Результаты в таблице 19 демонстрируют, что антитела Ab#6 IgG2, U1-53 и U1-59 ингибировали NRG1- β 1-индуцированную пролиферацию клеток Her2/ErbB3-BaF/3.

Сравнение ингибиторной активности протестированных антител к ErbB3 в анализе NRG1-β1-зависимой пролиферации клеток Her2/ErbB3-BaF/3 указывает, что ингибиторная активность гуманизированных антител Sh24C05 превосходит ингибиторную активность антител Ab#6 IgG2, U1-53 и U1-59 (напр., IC₅₀ составила 0,1245 нМ для Sh24C05-31 N62S-⁵ IgG1, по сравнению с 0,8128 нМ для U1-53).

Пример 15 - Ингибиование исходящего сигнального пути в клетках SKBR-3

[0337] Этот пример описывает характеристику гуманизированных антител, полученных в примере 12, относительно их возможности разрушать общий ErbB3 и ингибиовать фосфорилирование ErbB3 в экспоненциально растущих SKBR-3 клетках.

[0338] Клетки рака молочной железы SKBR-3 содержали, как рекомендовано ATCC. Клетки, содержащиеся в условиях с полным содержанием сыворотки, обрабатывали в течение 1, 2, 4 или 6 часов 40 мкг/мл антитела к ErbB3 (т.е. Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1 и Sh24C05-31 N62S-IgG2). Лизаты анализировали посредством ELISA с набором Total-ErbB3 или Phospho-ErbB3 от R&D Systems (№ по кат. DYC234 и № по кат. DYC1769, соответственно).

[0339] Результаты демонстрируют, что антитела к ErbB3, Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1 и Sh24C05-31 N62S-IgG2, ингибируют по меньшей мере 50% фосфорилирования ErbB3 в экспоненциально растущих SKBR-3 клетках (ФИГ.20).

[0340] Результаты также демонстрируют, что антитела к ErbB3, Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1 и Sh24C05-31 N62S-IgG2, разрушали по меньшей мере 50% общего рецептора ErbB3, присутствующего в экспоненциально растущих SKBR-3 клетках (ФИГ.21).

Пример 16 - Ингибиование роста ксенотрансплантата опухоли BxPC3

[0341] Способность гуманизированных моноклональных антител, полученных в примере 12, ингибиовать рост опухоли тестировали на модели ксенотрансплантата поджелудочной железы BxPC3. Клетки поджелудочной железы человека BxPC3 выращивали в культуре при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO₂, с использованием среды RMPI, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки. Клетки BxPC3 инокулировали подкожно в бок 8-недельным самкам SCID-мышей CB.17 (Taconic Labs), 10×10⁶ клеток на мышь в 50% матригеле (BD Biosciences, № по кат. 356237). Измерения опухоли проводили два раза в неделю с использованием штангенциркуля. Объем опухоли рассчитывали по формуле: ширина × ширина × длина/2. Когда опухоли

достигали приблизительно 200 мм³, мышей рандомизировали в 8 групп по 10 мышей каждая. Одна группа получала PBS, другая получала huIgG-контроль, и еще одна получала muIgG-контроль. Каждая из оставшихся пяти групп получала одно из антител (т.е. 24C05, Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1 или Sh24C05-31 N62S-IgG2 мыши). Все эти антитела давали в дозе 2 мг/кг веса тела, два раза

в неделю, путем внутрибрюшинной инъекции в течение 7 недель. Объемы опухоли и вес тела мышей фиксировали два раза в неделю. Ингибиование роста опухоли анализировали с помощью ANOVA, и оно выражается как процент ингибиции по сравнению с PBS-контролем.

[0342] Тестируемые гуманизированные антитела были активны *in vivo*. Все четыре гуманизированных антитела к ErbB3 обладали сходной эффективностью в модели с BxPC3 при дозировке 2 мг/кг, варьируя от 75-80% ингибиции роста опухоли (p<0,001) (т.е. Sh24C05-25 N62S-IgG1, 75%; Sh24C05-25 N62S-IgG2, 76%; Sh24C05-31 N62S-IgG1, 79% и Sh24C05-31 N62S-IgG2, 80%) на день 28 исследования (ФИГ.22).

Антитело мыши показывало 65% Ингибиование роста опухоли в данном исследовании ($p<0,05$). Эти результаты предполагают сходную эффективность и активность четырех гуманизированных антител в этой модели.

[0343] Способность гуманизированных моноклональных антител U1-53, U1-59 и

5 Ab#6 IgG2 ингибировать рост опухоли также тестировали в модели ксенотрансплантата BxPC3. Используя протокол, описанный выше, опухоли BxPC3 были выращены в SCID-мышах CB.17. Когда опухоли достигали приблизительно 200 мм^3 , мышей 10 рандомизировали в 11 групп по 10 мышей каждая. Одна группа получала PBS, а другая получала huIgG-контроль. Каждая из других девяти групп получала одно из гуманизированных антител (т.е. Sh24C05-31 N62S-IgG1, U1-53, U1-59 или Ab#6 IgG2).

15 Антитела давали в дозе 0,5 мг/кг, 1 мг/кг или 5 мг/кг веса тела, два раза в неделю, путем внутрибрюшинной инъекции в течение 7 недель. Объемы опухоли и вес мыши фиксировали два раза в неделю. Ингибиование роста опухоли анализировали с использованием ANOVA, и оно выражается как процент ингибиования по сравнению с PBS-контролем.

[0344] Данные ингибиования роста опухоли, определенные на день 29 после обработки одним из гуманизированных антител (т.е. Sh24C05-31 N62S-IgG1, U1-59 или Ab#6 IgG2), показаны в таблице 20.

20 Таблица 20

Гр.	Обработка		Ингибиование роста опухоли (%)	Анализ ANOVA (в сравнении с PBS)	Анализ ANOVA (в сравнении с hIgG)
	Средство	мг/кг			
1	PBS	-	NA	NA	NA
2	hIgG	5	29,2	NS	NS
3	Sh24C05-31 N62S-IgG1	0,5	63,3	P<0,001	P<0,01
4	Sh24C05-31 N62S-IgG1	1	75,0	P<0,001	P<0,001
5	Sh24C05-31 N62S-IgG1	5	76,5	P<0,001	P<0,001
6	Ab#6 IgG2	0,5	31,5	P<0,05	NS
7	Ab#6 IgG2	1	2,1	NS	NS
8	Ab#6 IgG2	5	40,6	P<0,001	NS

30 Таблица 20 (Прод.)

Гр.	Обработка		Ингибиование роста опухоли (%)	Анализ ANOVA (в сравнении с PBS)	Анализ ANOVA (в сравнении с hIgG)
	Средство	мг/кг			
9	U1-59	0,5	32,6	P<0,01	NS
10	U1-59	1	52,9	P<0,001	NS
11	U1-59	5	60,3	P<0,001	P<0,05

35 [0345] Результаты демонстрируют, что Sh24C05-31 N62S-IgG1 показал наибольшее Ингибиование роста опухоли на день 29 (76,5%, $p<0,001$) в дозе 5 мг/кг в модели ксенотрансплантата поджелудочной железы BxPC3. Антитела U1-59 и Ab#6 IgG2 антител демонстрировали приблизительно 60% и 41% ингибиования роста опухоли в дозе 5 мг/кг в модели BxPC3, соответственно ($P<0,001$).

40 [0346] Результаты также демонстрируют, что Sh24C05-31 N62S-IgG1 показал наибольшее ингибиование роста опухоли на день 29 при дозе 0,5 мг/кг (63,3%, $p<0,001$) и при дозе 1 мг/кг (75,0%, $p<0,001$) в модели ксенотрансплантата поджелудочной железы BxPC3. Антитела U1-59 и AB#6 IgG2 демонстрируют ингибиование роста опухоли приблизительно на 33% ($p<0,01$) и 31% ($p<0,05$) при дозе 0,5 мг/кг в модели BxPC3, соответственно. Антитела U1-59 и AB#6 IgG2 демонстрировали приблизительно 53% ($p<0,001$) и 2% (незначимое) ингибиование роста опухоли при дозе 1,0 мг/кг в модели BxPC3, соответственно.

45 Пример 17 - Ингибиование роста ксенотрансплантата опухоли Calu-3

[0347] Способность гуманизированных моноклональных антител, полученных в примере 12, ингибировать рост опухоли тестировали на модели ксенотрансплантата немелкоклеточного рака легкого Calu-3. Способность гуманизированных моноклональных антител U1-59 и Ab#6 IgG2, описанных в примере 12, ингибировать рост опухоли также тестировали в этой же модели.

[0348] Клетки немелкоклеточного рака легкого человека Calu-3 выращивали в культуре при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO₂, с использованием среды ЕМЕМ, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки. Клетки Calu-3 инокулировали подкожно в бок 8-недельным самкам голых мышей NCR (Taconic Labs) 10×10⁶ клеток на мышь в 50% матригеле (BD Biosciences, № по кат. 356237). Измерения опухоли проводили два раза в неделю с использованием штангенциркуля. Объем опухоли рассчитывали по формуле: ширина × ширина × длина/2.

[0349] Когда опухоли достигали приблизительно 200 мм³, мышей рандомизировали в 11 групп по 10 мышей каждая. Одна группа получала PBS, а другая получала muIgG-контроль. Каждая из оставшихся девяти групп получала одно из гуманизированных антител (т.е. Sh24C05-31 N62S-IgG1, U1-59 или Ab#6 IgG2) в дозе 5 мг/кг, 10 мг/кг или 20 мг/кг веса тела, два раза в неделю, путем внутрибрюшинной инъекции в течение 4 недель. Объемы опухоли и вес тела мышей фиксировали два раза в неделю.

[0350] Ингибирование роста опухоли анализировали с помощью ANOVA, и оно выражается как процент ингибирования по сравнению с PBS-контролем.

[0350] Данные ингибирования роста опухоли, определенные на день 26 после обработки одним из гуманизированных антител (т.е. Sh24C05-31 N62S-IgG1, U1-59 или Ab#6 IgG2), показаны в таблице 21.

Таблица 21

Гр.	Обработка		Ингибирование роста опухоли (%)	Анализ ANOVA (в сравнении с PBS)	Анализ ANOVA (в сравнении с hIgG)
	Средство	мг/кг			
1	PBS	-	NA	NA	NA
2	muIgG	20	-1,2	NS	NA
3	Sh24C05-31 N62S-IgG1	5	62,3	P<0,001	P<0,001
4	Sh24C05-31 N62S-IgG1	10	62,0	P<0,001	P<0,001
5	Sh24C05-31 N62S-IgG1	20	69,0	P<0,001	P<0,001
6	Ab#6 IgG2	5	24,7	NS	NS
7	Ab#6 IgG2	10	35,9	P<0,01	P<0,01
8	Ab#6 IgG2	20	48,4	P<0,001	P<0,001
9	U1-59	5	47,8	P<0,001	P<0,001
10	U1-59	10	56,7	P<0,001	P<0,001
11	U1-59	20	57,7	P<0,001	P<0,001

[0351] Результаты с использованием модели ксенотрансплантата немелкоклеточного рака легкого Calu-3 демонстрируют, что Sh24C05-31 N62S-IgG1 показал наибольшее ингибирование роста опухоли на день 26 при всех протестированных дозах (т.е. 5 мг/кг, 10 мг/кг и 20 мг/кг веса тела).

[0352] Например, при дозе 10 мг/кг, Sh24C05-31 N62S-IgG1 показал наибольшее ингибирование роста опухоли на день 26 (62%, P<0,001) в сравнении с Ab#6 IgG2 (36%, NS) или U1-59 (57%, P<0,001). При дозе 20 мг/кг Sh24C05-31 N62S-IgG1 также показал наибольшее ингибирование роста опухоли на день 26 (69%, P<0,001) в сравнении с Ab#6 IgG2 (48%, P<0,001) или U1-59 (58%, P<0,001).

Пример 18 - Ингибирование роста ксенотрансплантата опухоли MDA-MB-453

[0353] Способность гуманизированных моноклональных антител, полученных в

примере 12, ингибировать рост опухоли тестировали на модели ксенотрансплантата молочной железы MDA-MB-453 (которая является моделью с клетками молочной железы, позитивными в отношении Her2). Способность гуманизированных моноклональных антител U1-59 и Ab#6 IgG2, описанных в примере 12, ингибировать 5 рост опухоли также тестировали в этой же модели.

[0354] Клетки молочной железы человека MDA-MB-453 выращивали в культуре при 37°C в атмосфере, содержащей 0% CO₂, с использованием среды Leibovitz ATCC (№ по кат. 30-2008), содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки. Клетки MDA-MB-453 инокулировали подкожно в бок 8-недельным самкам SCID-мышей NOD (Taconic 10 Labs) 20×10⁶ клеток на мышь в 50% матригеле (BD Biosciences, № по кат. 356237). Измерения опухоли проводили два раза в неделю с использованием штангенциркуля. Объем опухоли рассчитывали по формуле: ширина × ширина × длина/2.

[0355] Когда опухоли достигали приблизительно 200 mm³, мышей рандомизировали 15 в 7 групп по 10 мышей каждая. Одна группа получала PBS, а другая получала hIgG-контроль. Каждая из остальных девяти групп получала одно из гуманизированных антител (т.е. Sh24C05-31 N62S-IgG1, U1-59 или Ab#6 IgG2). Sh24C05-31 N62S-IgG1 давали в дозе 5 мг/кг, 10 мг/кг или 20 мг/кг веса тела, два раза в неделю, путем 20 внутрибрюшинной инъекции в течение более 10 недель, U1-59 или Ab#6 давали в дозе 10 мг/кг с такой же частотой. Объемы опухолей и вес тела мышей фиксировали два раза в неделю. Ингибирование роста опухоли анализировали с помощью ANOVA, и оно выражается как процент ингибирования по сравнению с PBS-контролем.

[0356] Данные ингибирования роста опухоли, определенные на 71 день после обработки одним из гуманизированных антител (т.е. Sh24C05-31 N62S-IgG1, U1-59 или 25 Ab#6 IgG2), показаны в таблице 22.

Таблица 22

Гр.	Обработка		Ингибирование роста опухоли (%)	Анализ ANOVA (в сравнении с PBS)	Анализ ANOVA (в сравнении с hIgG)
	Средство	мг/кг			
1	PBS	-	NA	NA	NA
2	hIgG	20	28,87	p<0,001	p<0,001
3	Sh24C05-31 N62S-IgG1	5	86,57	p<0,001	p<0,001
4	Sh24C05-31 N62S-IgG1	10	84,09	p<0,001	p<0,001
5	Sh24C05-31 N62S-IgG1	20	85,26	p<0,001	p<0,001
6	Ab#6 IgG2	10	62,48	p<0,001	p<0,001
7	U1-59	10	83,93	p<0,001	p<0,001

35 [0357] Результаты с использованием модели ксенотрансплантата MDA-MB-453 демонстрируют, что Sh24C05-31 N62S-IgG1 показал сильное ингибирование роста опухоли на день 71 во всех протестированных дозах (т.е. 5 мг/кг, 10 мг/кг и 20 мг/кг веса тела).

[0358] Результаты также демонстрируют, что при дозе 10 мг/кг, Sh24C05-31 N62S-IgG1 показал большее ингибирование роста опухоли на день 71 (84%, P<0,001) в 40 сравнении с Ab#6 IgG2 (62%, P<0,001). Sh24C05-31 N62S-IgG1 показал ингибирование роста опухоли эквивалентное U1-59 в той же дозе.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0359] Полное раскрытие каждого из патентных документов и научных статей, на 45 которые ссылаются в данном документе, включаются посредством ссылки для всех целей.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[0360] Настоящее изобретение может осуществляться в других специфических формах

без отступления от его сущности и важнейших характеристик. Вышеуказанные варианты осуществления, следовательно, рассматриваются во всех отношениях скорее как иллюстративные, нежели ограничивающие настоящее изобретение, описанное в данном документе. Объем настоящего изобретения, таким образом, выражается приложенной 5 формулой, а не вышеуказанным описанием, и подразумевается, что все изменения, которые происходят в пределах значения и объема эквивалентности формулы, охватываются в нем.

Формула изобретения

10 1. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывает ErbB3 человека, содержащее:

(i) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую CDR_{H1} , который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 57 и SEQ ID NO: 75, CDR_{H2} , который содержит аминокислотную 15 последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 148, и CDR_{H3} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и

20 (ii) вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую CDR_{L1} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, CDR_{L2} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и CDR_{L3} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

25 2. Антитело по п. 1, где вариабельная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит CDR_{H1} , который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 57 и SEQ ID NO: 75, CDR_{H2} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58, и CDR_{H3} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и

30 вариабельная область легкой цепи иммуноглобулина содержит CDR_{L1} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, CDR_{L2} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и CDR_{L3} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

35 3. Антитело по п. 1, где вариабельная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит CDR_{H1} , который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 57 и SEQ ID NO: 75, CDR_{H2} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148, и CDR_{H3} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и

40 где вариабельная область легкой цепи иммуноглобулина содержит CDR_{L1} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, CDR_{L2} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и CDR_{L3} , который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

45 4. Антитело по любому из пп. 1-3, где последовательности CDR помещаются между каркасными последовательностями человека или гуманизированными каркасными последовательностями.

5. Выделенное антитело, которое связывает ErbB3 человека, содержащее вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина и вариабельную область легкой

цепи иммуноглобулина, выбранные из группы, состоящей из:

(а) вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154, и

вариабельной области легкой цепи иммуноглобулина, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168;

(б) вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154, и

вариабельной области легкой цепи иммуноглобулина, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166;

(с) вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152, и

вариабельной области легкой цепи иммуноглобулина, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168; и

(д) вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащей

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152, и

вариабельной области легкой цепи иммуноглобулина, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166.

6. Антитело по п. 5, где вариабельная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154 и вариабельная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168.

7. Антитело по п. 5, где вариабельная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154 и вариабельная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166.

8. Антитело по п. 5, где вариабельная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152 и вариабельная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168.

9. Антитело по п. 5, где вариабельная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152 и вариабельная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166.

10. Выделенное антитело, которое связывает ErbB3 человека, содержащее тяжелую цепь иммуноглобулина и легкую цепь иммуноглобулина, выбранные из группы, состоящей из:

(а) тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, и легкой цепи иммуноглобулина, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206;

(б) тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, и легкой цепи иммуноглобулина, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204;

(с) тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, и легкой цепи иммуноглобулина, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206; и

(д) тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, и легкой цепи иммуноглобулина, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204.

11. Антитело по п. 10, где тяжелая цепь иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190 и легкая цепь иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206.

12. Антитело по п. 10, где тяжелая цепь иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190 и легкая цепь иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204.

13. Антитело по п. 10, где тяжелая цепь иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188 и легкая цепь иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206.

10 14. Антитело по п. 10, где тяжелая цепь иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188 и легкая цепь иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204.

15 15. Антитело по любому из пп. 1-3, 5-14, где антитело представляет собой моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

16. Антитело по любому из пп. 1-3, 5-14, где антитело имеет K_D 200 пМ или ниже, измеряемое с помощью поверхностного плазмонного резонанса.

17. Способ ингибирования или уменьшения пролиферации опухолевых клеток, включающий воздействие на клетку эффективного количества антитела по любому из пп. 1-16 для ингибирования или уменьшения пролиферации опухолевых клеток.

20 18. Способ ингибирования или уменьшения роста опухоли у млекопитающего, причем способ включает воздействие на млекопитающее эффективного количества антитела по любому из пп. 1-16 для ингибирования или уменьшения пролиферации опухоли.

19. Способ лечения рака у млекопитающего, причем способ включает введение эффективного количества антитела по любому из пп. 1-16 млекопитающему, нуждающемуся в этом.

25 20. Способ по п. 19, где рак выбран из группы, состоящей из рака груди, рака яичника, рака простаты, рака шейки матки, рака толстой и прямой кишок, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака кожи, рака почек, рака головы и шеи и невриномы.

30 21. Способ по п. 19, где рак выбран из группы, состоящей из рака груди, рака легкого и рака поджелудочной железы.

22. Способ по п. 19, где млекопитающим является человек.

35 23. Выделенная нуклеиновая кислота, содержащая нуклеотидную последовательность, кодирующую вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина по любому из пп. 1-14 для использования при получении антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

24. Выделенная нуклеиновая кислота, содержащая нуклеотидную последовательность, кодирующую вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина по любому из пп. 1-14 для использования при получении антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

40 25. Вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 23.

26. Вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 24.

27. Вектор экспрессии по п. 26, дополнительно содержащий нуклеиновую кислоту по п. 23.

45 28. Клетка-хозяин млекопитающего для экспрессии нуклеиновой кислоты, содержащая вектор экспрессии по п. 25.

29. Клетка-хозяин млекопитающего для экспрессии нуклеиновой кислоты, содержащая вектор экспрессии по п. 26.

30. Клетка-хозяин млекопитающего для экспрессии нуклеиновой кислоты, содержащая

вектор экспрессии по п. 27.

31. Клетка-хозяин по п. 29, дополнительно содержащая вектор экспрессии по п. 25.

32. Способ получения полипептида, содержащего вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, причем способ включает:

5 (a) выращивание клетки-хозяина по п. 28 при условиях таким образом, что клетка-хозяин экспрессирует полипептид, содержащий вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, и

(b) очищение полипептида, содержащего вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина.

10 33. Способ получения полипептида, содержащего вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, причем способ включает:

(a) выращивание клетки-хозяина по п. 29 при условиях таким образом, что клетка-хозяин экспрессирует полипептид, содержащий вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, и

15 (b) очищение полипептида, содержащего вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина.

34. Способ получения антитела, которое связывает ErbB3 человека, или антигенсвязывающего фрагмента антитела, причем способ включает:

(a) выращивание клетки-хозяина по п. 30 или 31 при условиях таким образом, что

20 клетка-хозяин экспрессирует полипептид, содержащий вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, и полипептид, содержащий вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, благодаря чему получая антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, и

(b) очищение антитела или антигенсвязывающего фрагмента антитела.

25

30

35

40

45

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

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

Ala Arg Gly Leu Leu Ser Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 3

<211> 336

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 3

gatgtttga tgacccaaat tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaaggctcc	60
atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg	120
tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag tccctgatct acaaagttc taaccgattt	180
tctgggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc	240
agcagagtgg aggctgagga tctggagtt tattactgct ttcaaggttc atatgttccg	300
tggacgttcg gtggaggcac caagctgaa atcaaa	336

<210> 4

<211> 112

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 4

Asp Val Leu Met Thr Gln Ile Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly	
1 5 10 15	

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser	
20 25 30	

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
35 40 45	

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

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser Tyr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 5

<211> 5

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 5

Ser His Trp Leu His
 1 5

<210> 6

<211> 17

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 6

Val Leu Asp Pro Ser Asp Phe Tyr Ser Asn Tyr Asn Gln Asn Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 7

<211> 11

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 7

Gly Leu Leu Ser Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 8

<211> 16

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 8
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
 1 5 10 15

<210> 9
 <211> 7
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 9
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 1 5

<210> 10
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 10
 Phe Gln Gly Ser Tyr Val Pro Trp Thr
 1 5

<210> 11
 <211> 360
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 11
 caggttactc taaaagagtc tggccctggg atattgcggc cctcccaagac cctcagtctg 60
 acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttttggtt tgagtgttagg ctggattcgt 120
 cagccttcag ggaagggtct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgataagtac 180
 tataaccagg cccttaagag tcggctcaca atctccaagg atacctccaa aaaccaggta 240
 ttcctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcc aatactactg tgctcgaata 300
 ggggcggacg cccttcctt tgactactgg ggcctaggca ccactctcac agtctcctca 360

<210> 12
 <211> 120
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 12
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe
 20 25 30

Gly Leu Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
 65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Ile Gly Ala Asp Ala Leu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 13
 <211> 336
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 13
 gatatttgt tgactcagac tgcaccctct gtacctgtca ctcctggaga gtcagtatcc 60
 atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg 120
 ttcctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctcctgatat atcggatgtc caaccttgcc 180
 tcaggagttc cagacaggtt cagtggcagt gggtcagggaa ctgcttcac actgagaatc 240
 agtagagttgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatcct 300
 ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaa 336

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

<220>
 <221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 14
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Ala Pro Ser Val Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
 85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 15

<211> 7

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 15

Thr Phe Gly Leu Ser Val Gly

1 5

<210> 16

<211> 16

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 16

His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 17

<211> 10

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

```

<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный
пептид"

<400> 17
Ile Gly Ala Asp Ala Leu Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 18
<211> 16
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный
пептид"

<400> 18
Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 19
<211> 7
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный
пептид"

<400> 19
Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 20
<211> 9
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный
пептид"

<400> 20
Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 21
<211> 351
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный
полинуклеотид"

<400> 21
caggttcagc tgcaacagtc tgacgctgag ttggtgaaac ctggagcttc agtgaagata 60
tcctgcaagg tttctggcta caccttcaact gaccatatta ttcactggat gaagcagagg 120

```

cctgaacagg gcctggaatg gattggatat atttaccta gagatggta tattaagtac 180
 aatgagaagt tcaaggcaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240
 atgcaggtca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aaggggttac 300
 tattatgcta tggactactg gggtaagga acctcagtca ccgtctccctc a 351

<210> 22
 <211> 117
 <212> белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 22
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Asp Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
 20 25 30

Ile Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Tyr Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

Met Gln Val Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 23
 <211> 336
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 23
 gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaaggctcc 60
 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtattg gaaacaccta tttagaatgg 120

tacctgcaga aaccaggcca	gtctccaaag ctccgtatct	acaaagtttc caaccgattt	180
tctgggtcc cagagagggtt	cagtggcagt ggatcaggga	cagatttcac actcaagatc	240
agcagagtgg aggctgagga	tctggagtt tattactgct	ttcaagggttc acatgttcca	300
ttcacgttcg gctcggggac	aaagttggaa ataaaa		336

<210> 24

<211> 112

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 24

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly			
1	5	10	15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser		
20	25	30

Ile Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
35	40	45

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

Glu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly		
85	90	95

Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110

<210> 25

<211> 5

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 25

Asp His Ile Ile His	
1	5

<210> 26

<211> 17

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 26
 Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Tyr Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 27
 <211> 8
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 27
 Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5

<210> 28
 <211> 16
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 28
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Ile Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
 1 5 10 15

<210> 29
 <211> 9
 <212> белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 29
 Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr
 1 5

<210> 30
 <211> 345
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 30
 caggccaac tgctcagcc tggggctgag ctggtaggc ctggacttc agtgaagttg 60
 tcctgcaaga cttctggcta cacttctcc agctactgga tgcactgggt aaagcagagg 120
 cctggacaag gccttgagt gatcgaaatg attgatcctt ctgatgtta tactaactac 180
 aatccaaagt tcaagggcaa ggccacattg actgttaca catcctccag cacagcctac 240
 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggctt attactgtgc aagaaactac 300
 tctggggact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctca 345

<210> 31
 <211> 115
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 31
 Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
 1 5 10 15

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Val Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Ser Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 32
 <211> 336
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 32
 gatgtttga tgacccaaat tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaaggctcc 60
 atctcttgcata gatctagtca gagcattgtc catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120
 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagttc caaccgattt 180
 tctgggtcc cagacagggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tctggagtt tattactgct ttcaaggttc atatgttccg 300
 tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336

<210> 33
 <211> 112
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 33
 Asp Val Leu Met Thr Gln Ile Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser Tyr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 34
 <211> 5
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 34
 Ser Tyr Trp Met His
 1 5

<210> 35
 <211> 17
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

 <400> 35
 Met Ile Asp Pro Ser Asp Val Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 36
 <211> 6
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

 <400> 36
 Asn Tyr Ser Gly Asp Tyr
 1 5

<210> 37
 <211> 363
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

 <400> 37
 cagatccagt tggtagtc tggacctgaa ctgaagaagc ctggagaggc agtcaagatc 60
 tcctgcaagt cttctggta taccttcaca acctatggaa tgagctgggt gaaacaggct 120
 ccaggaaggg cttaaagtg gatgggctgg ataaacacct actctggagt gccaacatat 180
 gctgatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaat cctctgccag cactgcctat 240
 ttgcagatca acaacacctaa aatgaggac acggctacat atttctgtgc aagagggagg 300
 gatggttacc aagtggcctg gtttgcttac tggggccaag ggacgctggc cactgtctct 360
 gca 363

<210> 38
 <211> 121
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный

полипептид"

<400> 38

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

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

Gly Met Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Arg Ala Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

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

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Asp Gly Tyr Gln Val Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 39

<211> 321

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 39

gaaacaactg tgacccagtc tccagcatcc ctgtccatgg ctataggaga taaagtcacc 60

atcagatgca taaccagcac tgatattgtat gatgatatga actgggttcca gcagaagcc 120

ggggAACCTC ctaagctcct tatttcagaa ggcaataactc ttcgtcctgg agtcccatcc 180

cgattctccg gcagtggcta tggtacagat tttatTTTA caattgaaaa catgctct 240

gaagatgttg cagattacta ctgtttgcaa agtgataact tgccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaaa a 321

<210> 40

<211> 107

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 40
 Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Met Ala Ile Gly
 1 5 10 15

Asp Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp
 20 25 30

Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Ile Phe Thr Ile Glu Asn Met Leu Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 41

<211> 5

<212> белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 41

Thr Tyr Gly Met Ser
 1 5

<210> 42

<211> 17

<212> белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 42

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 43

<211> 12

<212> белок

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 43
 Gly Arg Asp Gly Tyr Gln Val Ala Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10

<210> 44
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 44
 Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp Met Asn
 1 5 10

<210> 45
 <211> 7
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 45
 Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro
 1 5

<210> 46
 <211> 9
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 46
 Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 47
 <211> 345
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 47
 caggtccaaac tgcagcagcc tggggctgag ctggtagggc ctgggacttc agtgaagtgc 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt aaagcagagg	120
cctggacaag gccttgagt gatcggaatg attgatcctt ctgatagtta tactaactac	180
aatccaaagt tcaaggtaa ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcctac	240
atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcgtct attactgtgc aagaaaactac	300
tctggggact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctca	345

<210> 48

<211> 115

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 48

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr	
1 5 10 15	

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
35 40 45	

Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Lys Phe	
50 55 60	

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

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

Ala Arg Asn Tyr Ser Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr	
100 105 110	

Val Ser Ser	
115	

<210> 49

<211> 336

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 49

gatgtttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaaggctcc	60
---	----

atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg	120
tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagttc caaccgattt	180
tctgggtcc cagacagggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc	240
agcagagtgg aggctgagga tctggagtt tattattgct ttcaaggttc atatgttccg	300
tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa	336

<210> 50

<211> 112

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 50

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly			
1	5	10	15
10	15		

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser			
20	25	30	
30			

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
35	40	45	
45			

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

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
75	80		

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly			
85	90	95	
95			

Ser Tyr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	
110			

<210> 51

<211> 5

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 51

Asn Tyr Trp Met His	
1	5

<210> 52

<211> 17

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 52

Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 53

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 53

gaggtgcagc	tggtggaatc	tgggggaggc	ttagtgaagc	ctggagggtc	cctgaaaactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	cactttcagt	gactatgcca	tgtcttgggt	tcgcccagact	120
ccggaaaaga	ggctggagtg	ggtcgcaacc	attagtgtat	gtggtaactta	cacctactat	180
ccagacaatg	taaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	atgccaagaa	caacctgtac	240
ctgcaaatga	gccatctgaa	gtctgaggac	acagccatgt	attactgtgc	aagagaatgg	300
ggtgattacg	acggatttgaa	ctactgggc	caaggcacca	ctctcacagt	ctcctcg	357

<210> 54

<211> 119

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 54

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Asn Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Ser His Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 55
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 55
 gacatccaga tgacccagtc tccatccctcc ttatctgcct ctctggaga aagagtcagt 60
 ctcacttgtc gggcaagtca ggaaattagt gttacttaa gctggcttca gcagaaacca 120
 gatggaacta tttaaacgcct gatctacgcc gcatccactt tagattctgg tgtcccaaaa 180
 aggttcagtg gcagtaggtc tgggtcagat tattctctca ccatcggcag ccttgagtct 240
 gaagatcttgc cagactatta ctgtctacaa tatgatagtt atccgtacac gttcggaggg 300
 gggaccaagc tggaaataaaa a 321

<210> 56
 <211> 107
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 56
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr
 20 25 30

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Gly Ser Leu Glu Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 57

<211> 5

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 57

Asp Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 58

<211> 17

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 58

Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 59

<211> 10

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 59

Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 60

<211> 11

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 60
Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 61
<211> 7
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 61
Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser
1 5

<210> 62
<211> 9
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 62
Leu Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 63
<211> 7
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 63
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His
1 5

<210> 64
<211> 6
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 64
Asp Pro Ser Asp Phe Tyr
1 5

<210> 65
<211> 9

<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 65
Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe Gly Leu
1 5

<210> 66
<211> 5
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 66
Trp Trp Asp Asp Asp
1 5

<210> 67
<211> 7
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 67
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
1 5

<210> 68
<211> 6
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 68
Tyr Pro Arg Asp Gly Tyr
1 5

<210> 69
<211> 7
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 69
Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 70
<211> 6
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 70
Asp Pro Ser Asp Val Tyr
1 5

<210> 71
<211> 7
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 71
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
1 5

<210> 72
<211> 6
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 72
Asn Thr Tyr Ser Gly Val
1 5

<210> 73
<211> 7
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 73
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
1 5

<210> 74
<211> 6
<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 74

Asp Pro Ser Asp Ser Tyr

1 5

<210> 75

<211> 7

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 75

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

1 5

<210> 76

<211> 6

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 76

Ser Asp Gly Gly Thr Tyr

1 5

<210> 77

<211> 8

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 77

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His Trp

1 5

<210> 78

<211> 8

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 78

Leu Asp Pro Ser Asp Phe Tyr Ser
1 5

<210> 79
<211> 13
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 79
Ala Arg Gly Leu Leu Ser Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 80
<211> 10
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 80
Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe Gly Leu Ser
1 5 10

<210> 81
<211> 7
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 81
Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 82
<211> 12
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 82
Ala Arg Ile Gly Ala Asp Ala Leu Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 83
<211> 8
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 83
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His Ile
1 5

<210> 84
<211> 8
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 84
Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Tyr Ile
1 5

<210> 85
<211> 10
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 85
Ala Arg Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 86
<211> 8
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 86
Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
1 5

<210> 87
<211> 8
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 87
Ile Asp Pro Ser Asp Val Tyr Thr

<210> 88
 <211> 8
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

 <400> 88
 Ala Arg Asn Tyr Ser Gly Asp Tyr
 1 5

 <210> 89
 <211> 8
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

 <400> 89
 Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
 1 5

 <210> 90
 <211> 8
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

 <400> 90
 Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro
 1 5

 <210> 91
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

 <400> 91
 Ala Arg Gly Arg Asp Gly Tyr Gln Val Ala Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10

 <210> 92
 <211> 8
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 92
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp
1 5

<210> 93
<211> 8
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 93
Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr
1 5

<210> 94
<211> 8
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 94
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala
1 5

<210> 95
<211> 8
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 95
Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr
1 5

<210> 96
<211> 12
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 96
Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 97
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 97
 Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
 1 5 10

<210> 98
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 98
 Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
 1 5 10

<210> 99
 <211> 11
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 99
 Gln Ser Ile Val His Ser Ile Gly Asn Thr Tyr
 1 5 10

<210> 100
 <211> 6
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 100
 Thr Asp Ile Asp Asp Asp
 1 5

<210> 101
 <211> 6
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 101
 Gln Glu Ile Ser Gly Tyr
 1 5

<210> 102
 <211> 972
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 102
 gccaaaacga caccatccatc tgtcttatcca ctggccctg gatctgctgc ccaaactaac 60
 tccatggta ccctggatg cctggtaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 120
 tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacacattcc cagctgtcct gcagtctgac 180
 ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccaag ccagaccgtc 240
 acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaagggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 300
 gattgtggtt gtaagcattt catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 360
 ccccaaaggc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgg 420
 gtagacatca gcaaggatga tcccggatc cagttcagct ggttttaga ttagtggag 480
 gtgcacacag ctcagacgca accccggag gagcagttca acagcactt ccgctcagtc 540
 agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 600
 aacagtgcag cttccctgc cccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 660
 aaggctccac aggtgtacac cattccaccc cccaggagc agatggccaa ggataaagtc 720
 agtctgaccc gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg 780
 aatggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 840
 tactcgtct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 900
 acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac 960
 tctcctggta aa 972

<210> 103
 <211> 324
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 103
 Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
 1 5 10 15

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
 50 55 60

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val
 65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
 85 90 95

Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
 100 105 110

Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
 115 120 125

Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Asp Ile Ser
 130 135 140

Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
 145 150 155 160

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 165 170 175

Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 180 185 190

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 195 200 205

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 210 215 220

Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 225 230 235 240

Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 245 250 255

Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 260 265 270

Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
 275 280 285

Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
290 295 300

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
305 310 315 320

Ser Pro Gly Lys

<210> 104

<211> 1008

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 104

gccaaaacaa	ccccccatc	agtctatcca	ctggccctg	ggtgtggaga	tacaactgg	60
tcctctgtga	ctctggatg	cctggtaag	ggctacttcc	ctgagtcagt	gactgtgact	120
tggaaactctg	gatccctgtc	cagcagtgtg	cacaccccttcc	cagctctcct	gcagtctgg	180
ctctacacta	tgagcagctc	agtgactgtc	ccctccagca	cctggccaag	tcagaccgtc	240
acctgcagcg	ttgctcaccc	agccagcagc	accacggtgg	acaaaaaact	tgagcccagc	300
gggcccattt	caacaatcaa	ccctgtcct	ccatgcaagg	agtgtcacaa	atgcccagct	360
cctaaccctcg	agggtggacc	atccgtcttc	atcttccctc	caaatatcaa	ggatgtactc	420
atgatctccc	tgacacccaa	ggtcacgtgt	gtgggtgtgg	atgtgagcga	ggatgacc	480
gacgtccaga	tcagctggtt	tgtgaacaac	gtggaagtac	acacagctca	gacacaaacc	540
catagagagg	attacaacag	tactatccgg	gtggtcagca	ccctccccat	ccagcaccag	600
gactggatga	gtggcaagga	gttcaaattgc	aaggtaaca	acaagac	cccatcaccc	660
atcgagagaa	ccatctcaa	aattaaaggg	ctagtcagag	ctccacaagt	atacatcttgc	720
ccgccaccag	cagagcagtt	gtccaggaaa	gatgtcagtc	tcacttgcct	ggtcgtggc	780
ttcaaccctg	gagacatcag	tgtggagtgg	accagcaatg	ggcatacaga	ggagaactac	840
aaggacaccg	caccagtcc	agactctgac	ggttcttact	tcatatata	caagctcaat	900
atgaaaacaa	gcaagtgg	gaaaacagat	tccttctcat	gcaacgtgag	acacgagggt	960
ctgaaaatt	actacctgaa	gaagaccatc	tcccggtctc	cggtaaa		1008

<210> 105

<211> 336

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный

полипептид"

<400> 105
 Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Cys Gly
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Ser Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
 35 40 45

Ser Val His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Met
 50 55 60

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val
 65 70 75 80

Thr Cys Ser Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Lys Lys
 85 90 95

Leu Glu Pro Ser Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Lys Glu Cys His Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Ile Phe Pro Pro Asn Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu
 130 135 140

Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro
 145 150 155 160

Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala
 165 170 175

Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile Arg Val Val
 180 185 190

Ser Thr Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe
 195 200 205

Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr
 210 215 220

Ile Ser Lys Ile Lys Gly Leu Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Ile Leu
 225 230 235 240

Pro Pro Pro Ala Glu Gln Leu Ser Arg Lys Asp Val Ser Leu Thr Cys
 245 250 255

Leu Val Val Gly Phe Asn Pro Gly Asp Ile Ser Val Glu Trp Thr Ser

260

265

270

Asn Gly His Thr Glu Glu Asn Tyr Lys Asp Thr Ala Pro Val Leu Asp
 275 280 285

Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Met Lys Thr Ser
 290 295 300

Lys Trp Glu Lys Thr Asp Ser Phe Ser Cys Asn Val Arg His Glu Gly
 305 310 315 320

Leu Lys Asn Tyr Tyr Leu Lys Lys Thr Ile Ser Arg Ser Pro Gly Lys
 325 330 335

<210> 106

<211> 321

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 106

cgggctgatg	ctgcaccaac	tgtatccatc	ttccccaccat	ccagttagca	gttaacatct	60
ggaggtgcct	cagtcgtgtg	cttcttgaac	aacttctacc	ccagagacat	caatgtcaag	120
tggaaagattg	atggcagtga	acgacaaaaat	ggtgtcctga	acagttggac	tgatcaggac	180
agcaaagaca	gcacctacag	catgagcagc	accctcacat	tgaccaagga	cgagtatgaa	240
cgacataaca	gctatacctg	tgaggccact	cacaagacat	caacttcacc	cattgtcaag	300
agcttcaaca	ggaatgagtg	t				321

<210> 107

<211> 107

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 107

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu						
1	5	10	15			

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
 20 25 30

Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
 35 40 45

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
 65 70 75 80

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
 85 90 95

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 100 105

<210> 108

<211> 1389

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 108

atgggatgga	gctgttatcat	tgtcctcttg	gtatcaacag	ctacagggtgt	ccactcccaag	60
gtccaaactgc	agcagcctgg	ggctgaactg	gtgaggcctg	ggacttcagt	gaagttgtcc	120
tgcaaggctt	ctggctacac	cttcaccagc	cactggttgc	actgggtgaa	gcagaggcct	180
ggacaaggcc	ttgagtgat	cgagtgctt	gatccttctg	atttttatag	taactacaat	240
caaaaacttca	agggcaaggc	cacattgact	gtagacacat	cctccagcac	agcctacatg	300
cagctcagca	gcctgacatc	tgaggactct	gcgtctatt	actgtgcacg	aggcctacta	360
tccggggact	atgctatgga	ctactgggt	caaggaacct	cagtcaccgt	ctccctcagcc	420
aaaacgcacac	ccccatctgt	ctatccactg	gcccctggat	ctgctgccc	aactaactcc	480
atggtgaccc	tgggatgcct	ggtcaagggc	tatttccctg	agccagtgac	agtgacctgg	540
aactctggat	ccctgtccag	cggtgtcac	acttcccaag	ctgtcctgca	gtctgacctc	600
tacactctga	gcagctcagt	gactgtcccc	tccagcacct	ggcccgacca	gaccgtcacc	660
tgcaacgttg	cccacccggc	cagcagcacc	aaggtggaca	agaaaattgt	gcccgaggat	720
tgtggttgta	agccttgcat	atgtacagtc	ccagaagtat	catctgtctt	catcttcccc	780
ccaaagccca	aggatgtgct	caccattact	ctgactccta	aggtcacgtg	tgttggttggta	840
gacatcagca	aggatgatcc	cgaggtccag	ttcagctgg	ttgttagatga	tgtggaggtg	900
cacacagctc	agacgcaacc	ccggggaggag	cagttcaaca	gcactttccg	ctcagtcagt	960
gaacttccca	tcatgcacca	ggactggctc	aatggcaagg	agttcaaatg	cagggtcaac	1020
agtgcagctt	tccctgcccc	catcgagaaa	accatctcca	aaaccaaagg	cagaccgaag	1080
gctccacagg	tgtacaccat	tccacctccc	aaggagcaga	tggccaagga	taaagtcaagt	1140
ctgacctgca	tgataacaga	cttcttccct	gaagacatta	ctgtggagtg	gcagtggaaat	1200
ggcagccag	cggagaacta	caagaacact	cagcccatca	tggacacaga	tggctttac	1260
ttcgtctaca	gcaagctaa	tgtgcagaag	agcaactggg	aggcaggaaa	tactttcacc	1320

tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct 1380
 cctggtaaa 1389

<210> 109
 <211> 463
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 109
 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Val Leu Leu Val Ser Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg
 20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45

Thr Ser His Trp Leu His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Val Leu Asp Pro Ser Asp Phe Tyr Ser Asn Tyr Asn
 65 70 75 80

Gln Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser
 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Leu Leu Ser Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr
 115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
 130 135 140

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
 145 150 155 160

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 165 170 175

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
 180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
 195 200 205

val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr val Thr Cys Asn Val Ala
210 215 220

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
225 230 235 240

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
245 250 255

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
260 265 270

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
275 280 285

val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
290 295 300

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
305 310 315 320

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
325 330 335

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
340 345 350

Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
355 360 365

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
370 375 380

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
385 390 395 400

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
405 410 415

Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
420 425 430

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
435 440 445

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 110
<211> 714
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 110						
atgaaggtagc	ctgttaggct	gttgggtgctg	atgttctgga	ttcctgcttc	cagcagtgtat	60
gtttttagtga	cccaaattcc	actctccctg	cctgtcagtc	ttggagatca	agccctccatc	120
tcttcagat	ctagtcagag	cattgtacat	agtaatggaa	acacctat	agaatggtag	180
ctgcagaaac	caggccagtc	tccaaagtcc	ctgatctaca	aagtttctaa	ccgattttct	240
gggggtccca	acaggttcag	tggcagtgg	tcagggacag	atttcacact	caagatcagc	300
agagtggagg	ctgaggatct	gggagtttat	tactgcttcc	aaggttcata	tgttccgtgg	360
acgttcgggt	gaggcaccaa	gctggaaatc	aaacgggctg	atgctgcacc	aactgtatcc	420
atcttccac	catccagtga	gcagttaaca	tctggaggtg	cctcagtcgt	gtgcttcttg	480
aacaacttct	acccagaga	catcaatgtc	aagtggaaaga	ttgatggcag	tgaacgacaa	540
aatggtgtcc	tgaacagttg	gactgatcag	gacagcaaag	acagcaccta	cagcatgagc	600
agcaccctca	cattgaccaa	ggacgagat	gaacgacata	acagctatac	ctgtgaggcc	660
actcacaaga	catcaacttc	acccattgtc	aagagttca	acaggaatga	gtgt	714

<210> 111

<211> 238

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 111

Met	Lys	Leu	Pro	Val	Arg	Leu	Leu	Val	Leu	Met	Phe	Trp	Ile	Pro	Ala
1				5				10					15		

Ser	Ser	Ser	Asp	Val	Leu	Met	Thr	Gln	Ile	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val
					20			25				30			

Ser	Leu	Gly	Asp	Gln	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Ile
		35				40				45					

Val	His	Ser	Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Glu	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro
			50		55				60						

Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Ser	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser
65				70					75			80			

Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr
			85			90						95			

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys
100 105 110

Phe Gln Gly Ser Tyr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu
115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
130 135 140

Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210> 112

<211> 1425

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 112

atgggcaggc ttacttcttc attcctgtta ctgattgtcc ctgcataatgt cctgtcccaag 60

gttactctaa aagagtctgg ccctgggata ttgcggccct cccagaccct cagtctgact 120

tgttctttct ctggggtttc actgagcaact tttggtttga gtgtaggctg gattcgtcag 180

ccttcaggga agggcttgaa gtggctggca cacatttgggt gggatgatga taagtactat 240

aacccagccc ttaagagtcg gtcacaaatc tccaaggata cctccaaaaa ccaggtattc 300

ctcaagatcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaataggg 360

gcggacgccc ttccctttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctccctcagcc 420

aaaacaacac ccccatcagt ctatccactg gcccctgggt gtggagatac aactggttcc 480

tccgtgacct ctgggtgcct ggtcaagggg tacttccctg agccagtgac tgtgacttgg 540

aactctggat ccctgtccag cagtgtgcac accttcccag ctctcctgca gtctggactc 600

tacactatga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggccaagtca gaccgtcacc 660

tgcagcggtt	ctcacccagc	cagcagcacc	acggtgacca	aaaaacttga	gcccgccggg	720
cccatttcaa	caatcaaccc	ctgtcctcca	tgcaaggagt	gtcacaaatg	cccagctcct	780
aacctcgagg	gtggaccatc	cgtcttcatt	ttccctccaa	atatcaagga	tgtactcatg	840
atctccctga	cacccaaggt	cacgtgtgt	gtggtgatg	tgagcgagga	tgacccagac	900
gtccagatca	gctggttgt	gaacaacgtg	gaagtacaca	cagctcagac	acaaacccat	960
agagaggatt	acaacagtac	tatccgggt	gtcagcaccc	tcccccattca	gcaccaggac	1020
tggatgagt	gcaaggagtt	caaatgcaag	gtgaacaaca	aagacctccc	atcaccatc	1080
gagagaacca	tctcaaaaat	taaagggcta	gtcagagctc	cacaagtata	cactttgccc	1140
ccaccagcag	agcagttgtc	cagggaaagat	gtcagtctca	cttgcctggt	cgtggcttc	1200
aaccctggag	acatcagtgt	ggagtggacc	agcaatgggc	atacagagga	gaactacaag	1260
gacaccgcac	cagttctga	ctctgacggt	tcttacttca	tatatacgaa	gctcaatatg	1320
aaaacaagca	agtgggagaa	aacagattcc	ttctcatgca	acgtgagaca	cgagggtctg	1380
aaaaattact	acctgaagaa	gaccatctcc	cggctccgg	gtaaa		1425

<210> 113

<211> 475

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 113

Met	Gly	Arg	Leu	Thr	Ser	Ser	Phe	Leu	Leu	Ile	Val	Pro	Ala	Tyr
1				5				10				15		

Val	Leu	Ser	Gln	Val	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ile	Leu	Arg
			20				25					30			

Pro	Ser	Gln	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ser	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu
		35					40					45			

Ser	Thr	Phe	Gly	Leu	Ser	Val	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Ser	Gly	Lys
		50				55				60					

Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Ala	His	Ile	Trp	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys	Tyr	Tyr
		65					70		75					80	

Asn	Pro	Ala	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Lys
				85				90					95		

Asn	Gln	Val	Phe	Leu	Lys	Ile	Ala	Asn	Val	Asp	Thr	Ala	Asp	Thr	Ala
		100						105				110			

Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ile	Gly	Ala	Asp	Ala	Leu	Pro	Phe	Asp	Tyr
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

115	120	125
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro		
130	135	140
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser		
145	150	160
Ser Val Thr Ser Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val		
165	170	175
Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Ser Val His Thr Phe		
180	185	190
Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Met Ser Ser Ser Val Thr		
195	200	205
Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Ser Val Ala		
210	215	220
His Pro Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Lys Lys Leu Glu Pro Ser Gly		
225	230	240
Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Cys Pro Pro Cys Lys Glu Cys His Lys		
245	250	255
Cys Pro Ala Pro Asn Leu Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro		
260	265	270
Pro Asn Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Thr Pro Lys Val Thr		
275	280	285
Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser		
290	295	300
Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His		
305	310	320
Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile Arg Val Val Ser Thr Leu Pro Ile		
325	330	335
Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn		
340	345	350
Asn Lys Asp Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ile Lys		
355	360	365
Gly Leu Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Pro Ala Glu		
370	375	380
Gln Leu Ser Arg Lys Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Val Gly Phe		

385

390

395

400

Asn Pro Gly Asp Ile Ser Val Glu Trp Thr Ser Asn Gly His Thr Glu
 405 410 415

Glu Asn Tyr Lys Asp Thr Ala Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr
 420 425 430

Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Met Lys Thr Ser Lys Trp Glu Lys Thr
 435 440 445

Asp Ser Phe Ser Cys Asn Val Arg His Glu Gly Leu Lys Asn Tyr Tyr
 450 455 460

Leu Lys Lys Thr Ile Ser Arg Ser Pro Gly Lys
 465 470 475

<210> 114

<211> 717

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 114

atgaggtgcc tagctgagtt cctggggctg cttgtgctct ggatccctgg agccattggg 60

gatattgtgt tgactcagac tgcaccctct gtacacctca ctcctggaga gtcagtatcc 120

atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg 180

ttcctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctccctgatat atcggatgtc caaccttgcc 240

tcaggagtcc cagacagggtt cagtggcagt gggtcaggaa ctgcttcac actgagaatc 300

agtagagttgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatcct 360

ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaacggg ctgatgctgc accaactgta 420

tccatcttcc caccatccag tgagcagttt acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc 480

ttgaacaact tctaccccaag agacatcaat gtcaagtggaa agattgtatgg cagtgaacgaa 540

caaaatggtg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg 600

agcagcaccc tcacattgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 660

gccactcaca agacatcaac ttcacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgt 717

<210> 115

<211> 239

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 115
 Met Arg Cys Leu Ala Glu Phe Leu Gly Leu Leu Val Leu Trp Ile Pro
 1 5 10 15

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

Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser
 35 40 45

Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg
 50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala
 65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe
 85 90 95

Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
 100 105 110

Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys
 115 120 125

Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro
 130 135 140

Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe
 145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp
 165 170 175

Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp
 180 185 190

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys
 195 200 205

Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys
 210 215 220

Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 116
 <211> 1380
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 116
 atggaatgga gctgggtctc tctcttcttc ctgtcagtaa ctacaggtgt ccactcccaag 60
 gttcagctgc aacagtctga cgctgagttg gtgaaacctg gagcttcagt gaagatatcc 120
 tgcaaggttt ctggctacac cttcaactgac catattattc actggatgaa gcagaggcct 180
 gaacagggcc tggaatggat tggatataatt tattcttagag atggttataat taagtacaat 240
 gagaagttca agggcaaggc cacattgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
 caggtcaaca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt tctgtcaag gggttactat 360
 tatgctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctcagc caaaacgaca 420
 ccccccattctg tctatccact ggccctgga tctgctgccc aaactaactc catggtgacc 480
 ctgggatgcc tggtaaggg ctatttcct gagccagtga cagtgacctg gaactctgga 540
 tccctgtcca gcggtgtgca caccttccca gctgtcctgc agtctgaccc ctacactctg 600
 agcagcttag tgactgtccc ctccagcacc tggcccagcc agaccgtcac ctgcaacgtt 660
 gcccacccgg ccagcagcac caaggtggac aagaaaattg tgcccagggta ttgtggttgt 720
 aagccttgca tatgtacagt cccagaagta tcatctgtct tcatcttccc cccaaagccc 780
 aaggatgtgc tcaccattac tctgactcct aaggtcacgt gtgttggtt agacatcagc 840
 aaggatgtac ccgaggtcca gttcagctgg tttgttagatg atgtggaggt gcacacagct 900
 cagacgcaac cccgggagga gcagttcaac agcacttcc gctcagtcag tgaacttccc 960
 atcatgcacc aggactggct caatggcaag gagttcaaatt gcagggtcaa cagtgcagct 1020
 ttccctgccc ccatcgagaa aaccatctcc aaaaccaaag gcagaccgaa ggctccacag 1080
 gtgtacacca ttcccacctcc caaggagcag atggccaagg ataaagtcaag tctgacctgc 1140
 atgataacag acttcttccc tgaagacatt actgtggagt ggcagtgaa tggcagccaa 1200
 gcggagaact acaagaacac tcagccatc atggacacag atggctctta cttcgtctac 1260
 agcaagctca atgtgcagaa gagcaactgg gaggcaggaa atactttcac ctgctctgt 1320
 ttacatgagg gcctgcacaa ccaccatact gagaagagcc tctccactc tcctggtaaa 1380

<210> 117
 <211> 460
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 117
 Met Glu Trp Ser Trp Val Ser Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
 1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Asp Ala Glu Leu Val Lys

20	25	30													
Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Val	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe
35					40							45			
Thr	Asp	His	Ile	Ile	His	Trp	Met	Lys	Gln	Arg	Pro	Glu	Gln	Gly	Leu
50					55						60				
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Arg	Asp	Gly	Tyr	Ile	Lys	Tyr	Asn
65					70					75					80
Glu	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser
					85			90					95		
Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	Val	Asn	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val
					100			105					110		
Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
					115			120				125			
Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Val
					130			135				140			
Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met	Val	Thr
					145			150				155			160
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Thr
					165			170				175			
Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
					180			185				190			
Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser
					195			200				205			
Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala
					210			215				220			
Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Cys
					225			230				235			240
Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe
					245			250					255		
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	Val
					260			265				270			
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe
					275			280				285			
Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Pro

290

295

300

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro
 305 310 315 320

Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val
 325 330 335

Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
 340 345 350

Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys
 355 360 365

Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp
 370 375 380

Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro
 385 390 395 400

Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser
 405 410 415

Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala
 420 425 430

Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His
 435 440 445

His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 118

<211> 714

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 118

atgaagttgc ctgttaggct gttgggtctg atgttctgga ttccctgcttc cagaagtgtat 60

gttttgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc 120

tcttgcagat ctagtcagag cattgtacat agtattggaa acacctattt agaatggtagc 180

ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagttccaa ccgattttct 240

ggggtcccag agaggttcag tggcagtggta tcagggacag atttcacact caagatcagc 300

agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tactgcttcc aagttcaca tggccattc 360

acgttcggct cggggacaaa gttggaaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420

atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg	480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaaga ttgatggcag tgaacgacaa	540
aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc	600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagttt gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc	660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt	714

<210> 119

<211> 238

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 119

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val	Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala
1	5 10 15

Ser Arg Ser Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val	
20	25 30

Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile	
35	40 45

Val His Ser Ile Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro	
50	55 60

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser	
65	70 75 80

Gly Val Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	
85	90 95

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys	
100	105 110

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu	
115	120 125

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro	
130	135 140

Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu	
145	150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly	
165	170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser	
180	185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210> 120
<211> 1374
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный
полинуклеотид"

<400> 120 atgggatgga gctgtatcat tgtcccttg gtatcaacag ctacatgtgt ccactccca 60
gtccaaactgc tgcagcctgg ggctgagctg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc 120
tgcaagactt ctggctacac cttctccagc tactggatgc actggtaaa gcagaggcct 180
ggacaaggcc ttgagtgatcg cggaaatgatt gatccttcgt atgtttatac taactacaat 240
ccaaagttca agggcaaggc cacattgact gttgacacat cctccagcac agcctacatg 300
cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcggctattactgtgcaag aaactactct 360
ggggactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct cagccaaac gacacccca 420
tctgtctatc cactggcccc tggatctgct gcccaaacta actccatggt gaccctggta 480
tgcctggtca agggctattt ccctgagcca gtgacagtga cctggaactc tggatccctg 540
tccagcggtg tgcacacccctt cccagctgtc ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc 600
tcagtgactg tccccctccag cacctggccc agccagaccc tcacctgca cgttgcac 660
ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa attgtgcca gggattgtgg ttgtaagcct 720
tgcataatgta cagtcccaaga agtatcatct gtcttcatct tccccccaaa gcccaaggat 780
gtgctcacca ttactctgac tcctaaggc acgtgtgttgg tggtagacat cagcaaggat 840
gatcccgagg tccagttcag ctggttgtat gatgtatgtgg aggtgcacac agctcagac 900
caaccccccagg aggagcagttt caacagcact ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg 960
caccaggact ggctcaatgg caaggagttt aatgcaggg tcaacagtgc agcttcctt 1020
gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac 1080
accattccac ctccccaaaggat gcagatggcc aaggataaag tcagtctgac ctgcata 1140
acagacttct tccctgaaga cattactgtg gagtggcagt ggaatggca gccagcggag 1200
aactacaaga acactcagcc catcatggac acagatggct cttacttcgt ctacagcaag 1260
ctcaatgtgc aqaagagcata ctgggaggca ggaataactt tcacctgctc tggatccat 1320

gagggcctgc acaaccacca tactgagaag agcctctccc actctccctgg taaa

1374

<210> 121

<211> 458

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 121

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

Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser

210	215	220
Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro		
225	230	235
240		
Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro		
245	250	255
Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys		
260	265	270
275		
Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp		
280	285	
Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu		
290	295	300
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met		
305	310	320
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser		
325	330	335
Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly		
340	345	350
Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln		
355	360	365
Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe		
370	375	380
Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu		
385	390	400
Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe		
405	410	415
Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn		
420	425	430
Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr		
435	440	445
Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys		
450	455	

<210> 122
 <211> 714
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный
 полинуклеотид"

<400> 122
 atgaagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttcctgcttc cagcagtgtat 60
 gttttgatga cccaaattcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc 120
 tcttgtagat ctatcagag cattgtccat agtaatggaa acacctattt agaatggtag 180
 ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctatctaca aagttccaa ccgattttct 240
 ggggtcccag acaggttcag tggcagtggaa tcagggacag atttcacact caagatcagc 300
 agagtggagg ctgaggatct gggagttat tactgctttc aaggttcata tggccgtgg 360
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
 atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgttctt 480
 aacaacttct accccagaga catcaatgtc aagtggaaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
 aatggtgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
 agcaccctca cattgaccaa ggacgagttt gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt 714

<210> 123
 <211> 238
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный
 полипептид"

<400> 123
 Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala
 1 5 10 15

Ser Ser Ser Asp Val Leu Met Thr Gln Ile Pro Leu Ser Leu Pro Val
 20 25 30

Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile
 35 40 45

Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
 50 55 60

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 85 90 95

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys
 100 105 110

Phe Gln Gly Ser Tyr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu
 115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
 130 135 140

Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
 145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
 165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
 180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
 195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
 210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 124

<211> 1395

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 124

atgggttggc tgtggactt gctattcctg atggcagctg cccaaagtgc ccaagcacag 60

atccagttgg tacagtctgg acctgaactg aagaagcctg gagaggcagt caagatctcc 120

tgcaagtctt ctgggtatac cttcacaacc tatggatga gctgggtgaa acaggctcca 180

ggaagggctt taaagtggat gggctggata aacacctact ctggagtgcc aacatatgct 240

gatgacttca agggacggtt tgccttctct ttggaatcct ctgccagcac tgcctattt 300

cagatcaaca acctcaaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgcaag agggagggat 360

ggttaccaag tggcctgggtt tgcttactgg ggc当地ggga cgctggtcac tgtctctgca 420

gccaactacg caccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480

tccatggta ccctggatg cctggtaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540

tggaactctg gatccctgtc cagcgggttg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600

ctctacactc tgaggcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag ccagaccgtc 660

acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaagggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 720

gattgtggtt gtaaggcctt	780
ccatgtaca gtcccagaag	
tatcatctgt cttcatcttc	
ccccc aaagc ccaaggatgt	840
gctcaccatt actctgactc	
ctaaggcac gtgtgtt	
gttagacatca gcaaggatga	900
tccc gaggtc cagttcagct	
ggttt taga tgatgtggag	
gtgcacacag ctcagacgca	960
accccgggag gagcagttca	
acagcactt ccgctcagtc	
agtgaacttc ccatcatgca	1020
ccaggactgg ctcaatggca	
aggagttcaa atgcagggtc	
aacagtgcag ctccctgc ccccatcgag	1080
aaaaccatct ccaaaaccaa	
aggcagaccg aaggctccac	1140
aggtgtacac cattccacct	
cccaaggagc agatggccaa	
ggataaaagtc agtctgac	
ctgataac agacttcttc	1200
cctgaagaca ttactgtgga	
gtggcagtgg aatggcagc	1260
cagcggagaa ctacaagaac	
actcagccca tcatggacac	
agatggctct tactcgtct	1320
acagcaagct caatgtgcag	
aagagcaact gggaggcagg	
aaatactttc acctgctctg	1380
tgttacatga gggcctgcac	
aaccaccata ctgagaagag	
cctctccac tctcctggta	1395
aatga	

<210> 125

<211> 464

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 125

Met	Gly	Trp	Leu	Trp	Asn	Leu	Leu	Phe	Leu	Met	Ala	Ala	Ala	Gln	Ser
1					5				10					15	

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

Pro	Gly	Glu	Ala	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe
	35				40							45			

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

Lys	Trp	Met	Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Thr	Tyr	Ala
65				70					75				80		

Asp	Asp	Phe	Lys	Gly	Arg	Phe	Ala	Phe	Ser	Leu	Glu	Ser	Ser	Ala	Ser
			85					90					95		

Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ile	Asn	Asn	Leu	Lys	Asn	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr
			100					105				110			

Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Gly	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Val	Ala	Trp	Phe	Ala
115					120						125				

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr
 130 135 140

Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn
 145 150 155 160

Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 175

Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
 180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
 195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val
 210 215 220

Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
 225 230 235 240

Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
 245 250 255

Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
 260 265 270

Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro
 275 280 285

Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
 290 295 300

Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
 305 310 315 320

Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe
 325 330 335

Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 340 345 350

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile
 355 360 365

Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
 370 375 380

Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
 385 390 395 400

Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
 405 410 415

Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
 420 425 430

Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
 435 440 445

Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 126

<211> 705

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 126

atgttctcac tagctttct cctcagtctt cttctcctct gtgtctctga ttcttagggca 60

gaaacaactg tgacccagtc tccagcatcc ctgtccatgg ctataggaga taaagtcacc 120

atcagatgca taaccagcac tgatatttgcat gatgatatga actgggttcca gcagaagcca 180

ggggAACCTC ctaagctcct tatttcagaa ggcaatactc ttcgtcctgg agtcccattcc 240

cgattctccg gcagtggctt tggtagat ttttttttta caattgaaaa catgctctct 300

gaagatgttgc cagattacta ctgtttgca agtgataact tgccgtacac gttcggaggg 360

gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420

tccagtggc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgc caacttctac 480

cccagagaca tcaatgtcaa gtggaaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggtgtcctg 540

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacatcaca gcatgagcag caccctcaca 600

ttgaccaagg acgagttatgc acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

<210> 127

<211> 234

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 127

Met Phe Ser Leu Ala Leu Leu Ser Leu Leu Leu Leu Cys Val Ser
 1 5 10 15

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

Met Ala Ile Gly Asp Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp
 35 40 45

Ile Asp Asp Asp Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro
 50 55 60

Lys Leu Leu Ile Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Ile Phe Thr Ile Glu
 85 90 95

Asn Met Leu Ser Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp
 100 105 110

Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115 120 125

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160

Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 128
 <211> 1374

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 128
 atgggatgga gctgtatcat tgtcctcttg gtatcaacag ctacaggtgt ccactcccaag 60

gtccaaactgc	agcagcctgg	ggctgagctg	gtgaggcctg	ggacttcagt	gaagttgtcc	120
tgcaaggctt	ctggctacac	cttcaccaac	tactggatgc	actgggtaaa	gcagaggcct	180
ggacaaggcc	ttgagtggat	cggaatgatt	gatccttctg	atagttatac	taactacaat	240
ccaaagttca	agggttaaggc	cacattgact	gtagacacat	cctccagcac	agcctacatg	300
cagctcagca	gcctgacatc	tgaggactct	gcggtctatt	actgtgcaag	aaactactct	360
ggggactact	ggggccaagg	caccactctc	acagtctcct	cagccaaaac	gacaccccca	420
tctgtctatc	cactggcccc	tggatctgct	gcccaaacta	actccatgg	gaccctggga	480
tgcctggtca	agggctattt	ccctgagcca	gtgacagtga	cctggaactc	tggatccctg	540
tccagcggtg	tgcacacctt	cccagctgtc	ctgcagtctg	acctctacac	tctgagcagc	600
tcagtgactg	tcccctccag	cacctggccc	agccagaccg	tcacctgcaa	cgttgcccac	660
ccggccagca	gcaccaaggt	ggacaagaaa	attgtgcca	gggattgtgg	ttgtaagcct	720
tgcataatgta	cagtcccaga	agtatcatct	gtcttcatct	tccccccaaa	gcccaaggat	780
gtgctcacca	ttactctgac	tcctaaggtc	acgtgttttg	tggtagacat	cagcaaggat	840
gatcccgagg	tccagttcag	ctggtttta	gatgatgtgg	aggtgcacac	agctcagacg	900
caaccccggg	aggagcagtt	caacagcact	ttccgctcag	tcagtgaact	tcccatcatg	960
caccaggact	ggctcaatgg	caaggagttc	aaatgcaggg	tcaacagtgc	agctttccct	1020
gccccccatcg	agaaaaaccat	ctccaaaacc	aaaggcagac	cgaaggctcc	acaggtgtac	1080
accattccac	ctccccaaagga	gcagatggcc	aaggataaag	tcagtctgac	ctgcatgata	1140
acagacttct	tccctgaaga	cattactgt	gagtggcagt	ggaatggca	gccagcggag	1200
aactacaaga	acactcagcc	catcatggac	acagatggct	cttacttcgt	ctacagcaag	1260
ctcaatgtgc	agaagagcaa	ctgggaggca	ggaaataactt	tcacctgctc	tgtgttacat	1320
gagggcctgc	acaaccacca	tactgagaag	agcctctccc	actctcctgg	taaa	1374

<210> 129

<211> 458

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 129

Met	Gly	Trp	Ser	Cys	Ile	Ile	val	Leu	Leu	Val	Ser	Thr	Ala	Thr	Gly
1					5				10					15	

val	His	Ser	Gln	val	Gln	Leu	Gln	Gln	Pro	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Arg
				20			25					30			

Pro	Gly	Thr	Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe
				35			40					45			

Thr Asn Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn
 65 70 75 80

Pro Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser
 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Ser Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 115 120 125

Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro
 130 135 140

Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly
 145 150 155 160

Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn
 165 170 175

Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 180 185 190

Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr
 195 200 205

Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
 210 215 220

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
 225 230 235 240

Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 245 250 255

Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
 260 265 270

Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
 275 280 285

Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
 290 295 300

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
 305 310 315 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser
 325 330 335

Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
 340 345 350

Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln
 355 360 365

Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
 370 375 380

Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
 385 390 395 400

Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
 405 410 415

Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
 420 425 430

Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
 435 440 445

Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 130
 <211> 714

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 130
 atgaagttgc ctgttaggct gttgggtctg atgttctgga ttcctgcttc cagcagtgtat 60
 gttttgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc 120
 tcttgcagat ctagtcagag cattgtacat agtaatggaa acacctattt agaatggtagc 180
 ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagttccaa ccgattttct 240
 ggggtcccaag acaggttcag tggcagtgaa tcagggacag atttcacact caagatcagc 300
 agagtggagg ctgaggatct gggagttat tattgctttc aaggttcata tggccgtgg 360
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
 atcttcccac catccagtga gcagttaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
 aacaacttct accccagaga catcaatgtc aagtggaaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
 aatggtgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600

agcaccctca cattgaccaa ggacgagttt gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
 actcacaaga catcaacttc acccatttgc aagagcttca acaggaatga gtgt 714

<210> 131
 <211> 238
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 131
 Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala
 1 5 10 15

Ser Ser Ser Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val
 20 25 30

Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile
 35 40 45

Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
 50 55 60

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 85 90 95

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys
 100 105 110

Phe Gln Gly Ser Tyr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu
 115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
 130 135 140

Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
 145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
 165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
 180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
 195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
 210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 132

<211> 1386

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 132

atgaacttcg ggctcagctt gatgttcctt gtccttgtct taaaaggtgt ccagtgtgag	60
gtgcagctgg tggaatctgg gggaggctta gtgaagcctg gagggtccct gaaaactctcc	120
tgtgcagcct ctggattcac tttcagtgac tatgccatgt cttgggttcg ccagactccg	180
gaaaagaggc tggagtgggt cgcaaccatt agtcatggtg gtacttacac ctactatcca	240
gacaatgtaa agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacaa cctgtacctg	300
caaatgagcc atctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag agaatggggt	360
gattacgacg gatttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctcggccaaa	420
acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccaaac taactccatg	480
gtgaccctgg gatgcctggt caaggcctat ttccctgagc cagtacatg gaccttggaa	540
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac	600
actctgagca gtcagtgac tgtccctcc agcacctggc ccagccagac cgtcacctgc	660
aacgttgcac acccgccag cagcaccaag gtggacaaga aaatttgcc cagggattgt	720
ggttgttaagc cttgcataatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttccccca	780
aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac	840
atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc agctggttt tagatgtatgt ggaggtgcac	900
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca cttccgctc agtcagtgaa	960
tttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaattgcag ggtcaacagt	1020
gcagctttcc ctgccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct	1080
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg	1140
acctgcata taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagttggca gtggaatggg	1200
cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc	1260
gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg cagaaatac tttcacctgc	1320
tctgtttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccacttcct	1380
ggtaaa	1386

<210> 133

<211> 462

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 133

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

Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys

225	230	235	240
Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe			
245 250 255			
Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro			
260 265 270			
Lys Val Thr Cys Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val			
275 280 285			
Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr			
290 295 300			
Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu			
305 310 320			
Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys			
325 330 335			
Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser			
340 345 350			
Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro			
355 360 365			
Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile			
370 375 380			
Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly			
385 390 400			
Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp			
405 410 415			
Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp			
420 425 430			
Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His			
435 440 445			
Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys			
450 455 460			
<210> 134			
<211> 708			
<212> ДНК			
<213> Искусственная последовательность			
<220>			
<221> source			
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"			

<400> 134
 atggacatga gggttcctgc tcacgtttt ggcttcttgt tgctctggtt tccaggtacc 60
 agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccttat ctgcctctct gggagaaaga 120
 gtcagtctca cttgtcgggc aagtcaggaa attagtggtt acttaagctg gcttcagcag 180
 aaaccagatg gaactattaa acgcctgatc tacgccat ccactttaga ttctggtgtc 240
 ccaaaaaggc tcagtgccag taggtctggg tcagattatt ctctcaccat cggcagcct 300
 gagtctgaag atcttgcaga ctattactgt ctacaatatg atagttatcc gtacacgttc 360
 ggagggggga ccaagctgga aataaaacgg gctgatgctg caccactgt atccatcttc 420
 ccaccatcca gtgagcagtt aacatctgga ggtgcctcag tcgtgtgctt cttgaacaac 480
 ttctacccca gagacatcaa tgtcaagtgg aagattgatg gcagtgaacg acaaaaatgg 540
 gtcctgaaca gttggactga tcaggacagc aaagacagca cctacagcat gaggcagcacc 600
 ctcacattga ccaaggacga gtatgaacga cataacagct atacctgtga ggccactcac 660
 aagacatcaa cttcacccat tgtcaagagc ttcaacagga atgagtgt 708

<210> 135

<211> 236

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 135

Met Asp Met Arg Val Pro Ala His Val Phe Gly Phe Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Phe Pro Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30

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

Gln Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Lys Pro Asp Gly
 50 55 60

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

Pro Lys Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr
 85 90 95

Ile Gly Ser Leu Glu Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln
 100 105 110

Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 115 120 125

Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu
165 170 175

Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr
195 200 205

Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr
210 215 220

Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210> 136

<211> 23

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный primer"

<400> 136

cgactggagc acgaggacac tga

23

<210> 137

<211> 45

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный primer"

<400> 137

ctaatacgcac tcactatagg gcaaggcgtg gtatcaacgc agagt

45

<210> 138

<211> 22

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный primer"

<400> 138
ctaatacgcac tcactatagg gc

22

<210> 139
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный primer"

<400> 139
tatgcaaggc ttacaaccac a 21

<210> 140
<211> 28
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный primer"

<400> 140
gccagtgat agacagatgg gggtgtcg 28

<210> 141
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный primer"

<400> 141
aggacagggg ttgattgttg a 21

<210> 142
<211> 30
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный primer"

<400> 142
ggccagtgaa tagactgtatg ggggtgttgt 30

<210> 143
<211> 28
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный

праймер"

<400> 143
ggaggaaccca gttgttatctc cacacccca

28

<210> 144
<211> 27
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный праймер"<400> 144
ctcattcctg ttgaagctct tgacaat

27

<210> 145
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный праймер"<400> 145
cgactgaggc acctccagat gtt

23

<210> 146
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный праймер"<400> 146
gtaaaacgac ggccagt

17

<210> 147
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный праймер"<400> 147
caggaaacagc ctatgacc

18

<210> 148
<211> 17
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

<400> 148
 Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 149
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 149
 gaggttcagc tggtgaaatc tggcggtggg cttgtacaac caggaggctc cctcagactg 60
 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca 120
 cccggaaag gactggagtg gttgccact atcagcgatg gcggAACGTA tacctattac 180
 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac 240
 ctgcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg 300
 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct 357

<210> 150
 <211> 119
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 150
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

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

Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 151

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: искусственный полинуклеотид"

<400> 151

caagttcagc tgggtgaaatc tggcggtggg cttgttaaagc caggaggctc cctcagactg 60

agttgtgccc ctccagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatggat caggcaagca 120

cccgggaaag gactggagtg ggttagcaact atcagcgatg gcggAACGTA tacctattac 180

cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac 240

cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgcccgtct actactgcgc ccgagaatgg 300

ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct 357

<210> 152

<211> 119

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: искусственный полипептид"

<400> 152

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

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

Ser Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

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

85

90

95

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 153

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 153

caagttcagc tgggttgaatc tggcggtggg cttgttaaagc caggaggctc cctcagactg 60
 agttgtgccg ctccagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatggat caggcaagca
 cccgggaaag gactggagtg ggttagcact atcagcgatg gcggaaacgta tacctattac 120
 cctgactccg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac
 cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg 180
 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct 240
 300
 357

<210> 154

<211> 119

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 154

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

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

Ser Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 155
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 155
 gaggttcagc tggtggaatc tggcggtgg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg 60
 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca 120
 cccgggaaag gactggagtg ggtagcaact atcagcgatg gcggAACGTA tacctattac 180
 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctat 240
 ttgcagatga acagcctgag ggctgaggac accgcccgtct actactgcgc ccgagaatgg 300
 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct 357

<210> 156
 <211> 119
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 156
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

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

Ser Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 157
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 157
 gaggttcagc ttctggaatc tggcggtggg cttgtacagc caggaggctc cctcagactg 60
 agttgtgccg ctccagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgc当地
 cccgggaaag gactggagtg ggttcaact atcagcgatg gc当地aacgta tacctattac 180
 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccaggata acagcaagaa cacactctat 240
 ctccagatga acagcctgag ggctgaggac accgcccgtct actactgcgc cc当地gaaatgg 300
 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct 357

<210> 158
 <211> 119
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 158
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

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

Ser Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 159
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный
 полинуклеотид"

<400> 159
 caggttcagc tggtggaatc tggcggtggg gtagtacaac caggacggtc cctcagactg 60
 agtttgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca 120
 cccgggaaag gactggagtg gttgccact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac 180
 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata actcaaagaa caccctctat 240
 ctccaaatga gtagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg 300
 ggagattatg atgggtttga ctattgggc cagggcactt tggtgacagt cagttct 357

<210> 160
 <211> 119
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный
 полипептид"

<400> 160
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

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

Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 161

<211> 357

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 161

gagggttcagc	tggtggaatc	tggcggtggg	cttgtaaagc	caggaggctc	cctcagactg	60
agttgtgccg	cttcagggtt	cacattctcc	gactatgcga	tgtcatgggt	gcgccaagca	120
cccgggaaag	gactggagtg	ggttgccact	atcagcgatg	gcggaacgta	tacctattac	180
cctgacaatg	tgaagggtcg	gttcaccatt	tccagggata	acgcaaagaa	cagtctctac	240
cttcagatga	acagcctgag	ggctgaggac	accgccgtct	actactgcgc	ccgagaatgg	300
ggagattatg	atgggtttga	ctattggggc	cagggcactt	tggtgacagt	cagttct	357

<210> 162

<211> 119

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 162

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

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Tyr
				20				25				30			

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

Ala	Thr	Ile	Ser	Asp	Gly	Gly	Thr	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Asn	Val
	50				55				60						

Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70				75				80	

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 163
<211> 321
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 163
gatattcagt tgacccaaatc acctagcttc ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc 60
ataaacctgtc gggcaagccca ggagatttctt gggtaacctgt cctggtaacca acagaagccc 120
ggaaaagccc ctaagctgtt gatctatgct gcgtcaaccc tggatagcgg tgtcccgagt 180
cgattctccg gttctggctc cggAACAGAG ttcactctga caatttcttag ccttcagccca 240
gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttggcag 300
ggcactaaac tggagatcaa a 321

<210> 164
<211> 107
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 164
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 165
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 165	60
gatattcaga tgacccaatc accttagcagt ctctcagctt ccgtggcga cagagttacc	
ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtaacctgt cctggttca acagaagccc	120
ggaaaggccc cgaagagctt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccgagt	180
cgattctccg gttctggctc cggAACGAC tttactctga caatttcttag ccttcagcca	240
gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttggcag	300
ggcactaaac tggagatcaa a	321

<210> 166
 <211> 107
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 166
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr
 20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp 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 Leu Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 167
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 167		
gatattcaga tgacccaatc accttagcagt ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc	60	
ataaacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggtatca acagaagccc	120	
ggaaaagccc caaagagggtt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccgagt	180	
cgattctccg gttctggctc cggaaccgag ttcactctga caatttctag ccttcagccca	240	
gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttggcag	300	
ggcactaaac tggagatcaa a	321	

<210> 168
 <211> 107
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>		
<221> source		
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"		
<400> 168		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1 5 10 15		

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

20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 169
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 169
 gatattcaga tgacccaatc accttagcagt ctctcagctt ccgtggcga cagagttacc 60
 ataacctgtc gggcaagccca ggagatttct gggtaacctgt cctggtatcca acagaagccc 120
 gggaaaggccc ccaagctgtt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccgagt 180
 cgattctccg gttctggctc cggaacagac ttactttta caatttcttag ccttcagcc 240
 gaggacatcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttggcag 300
 ggcactaaac tggagatcaa a 321

<210> 170
 <211> 107
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 170
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr
 20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 171
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 171
 gatattcaga tgacccaatc accttagcagt ctctcagctt ccgtggcga cagagttacc 60
 ataacctgtc gggcaagccca ggagatttct gggtaacctgt cctggtatcca acagaagccc 120

ggaaaagccc ctaagctgtt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccgagt	180
cgattctccg gttctggctc cggaactgac ttcaactctga caatttctag ccttcagcca	240
gaagagttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttggcag	300
ggcactaaac tggagatcaa a	321

<210> 172

<211> 107

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 172

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr	
20	25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
35	40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp 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 Leu Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr	
85	90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
100	105

<210> 173

<211> 321

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 173

gatattcaga tgacccaatc accttagcagt ctctcagctt ccgtggcga cagagttacc	60
---	----

ataacctgtc gggcaagcca ggagattctt ggttacctgt cctggctgca acagaagccc	120
---	-----

ggaggcgcca tcaagagggtt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccgagt	180
--	-----

cgattctccg gttctggctc cggaagtgac tacactctga caatttctag ccttcagcca	240
---	-----

gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttggcag 300
 ggcactaaac tggagatcaa a 321

<210> 174
 <211> 107
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 174
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr
 20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 175
 <211> 990
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 175
 gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctcgccccta gcagcaagag tacatccggg 60
 ggcactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattatttc cagagccagt aaccgtgagc 120
 tggaacagtg gagcactcac ttctgggtgc catactttc ctgctgtcct gcaaagctct 180
 ggcctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc 240
 tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc 300
 aagagctgcg acaagactca cacttgcctt ccatgcccctg cccctgaact tctggcggt 360
 cccagcgtct ttttggccca accaaaggct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc 420

gaggtgacat	gtgttgttgc	agacgttcc	cacgaggacc	cagaggttaa	gttcaactgg	480
tacgttgc	atgcgaa	gttgcac	ctagagagga	gcagtataat		540
agtacatacc	gtgtatcag	tgttctcaca	gtgctgcacc	aagactggct	caacggcaaa	600
gaatacaaat	gcaaaatgtc	caacaaagca	ctcccagccc	ctatcgagaa	gactattagt	660
aaggcaaagg	ggcagcctcg	tgaaccacag	gtgtacactc	tgccacccag	tagagaggaa	720
atgacaaaga	accaagtctc	attgacctgc	ctggtaaaag	gcttctaccc	cagcgacatc	780
gccgtttagt	gggagagtaa	cggtcagcct	gagaacaatt	acaagacaac	ccccccagtg	840
ctggatagtg	acgggtcttt	cttctgtac	agtaagctga	ctgtggacaa	gtcccgtgg	900
cagcagggta	acgtcttcag	ctgttccgtg	atgcacgagg	cattgcacaa	ccactacacc	960
cagaagtac	tgagcctgag	cccagggaa				990

<210> 176

<211> 330

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 176

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
1				5				10					15		

Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
		20						25					30		

Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40				45				

Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50						55				60				

Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
	65				70				75				80		

Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85				90				95				

Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
			100				105				110				

Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
	115					120					125				

Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
	130				135					140					

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 177

<211> 978

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 177

gcctccacca agggccatc ggtctcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagcgg ccctgggctg cctggtaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc	300
aaatgttgt tcgagtgc(cc accgtgccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc	360
ctcttccccca caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc	420
gtgggtgtgg acgtgagcca cgaagaccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc	480
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt	540
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc	600
aaggctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg	660
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac	720
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg	780
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac	840
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggaaac	900
gtcttctcat gctccgtat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc	960
tccctgtctc cggtaaa	978

<210> 178

<211> 326

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 178

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg			
1	5	10	15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
20	25	30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
35	40	45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
50	55	60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr			
65	70	75	80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
100	105	110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
115	120	125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 179

<211> 321

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 179

cgcacagttg ctgccccag cgtgttcatt ttcccaccta gcgatgagca gctgaaaagc 60

ggtactgcct ctgtcgtatg cttgctcaac aacttttacc cacgtgaggc taaggtgcag 120

tggaaagtgg ataatgcact tcaatctgga aacagtcaag agtccgtgac agaacaggac	180
agcaaaagact caacttattc actctcttcc accctgactc tgtccaaggc agactatgaa	240
aaacacaagg tatacgcctg cgaggttaca caccagggtt tgtctagtcc tgtcaccaag	300
tccttcaata ggggcgaatg t	321

<210> 180

<211> 107

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 180

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu			
1	5	10	15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		
20	25	30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		
35	40	45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser		
50	55	60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu			
65	70	75	80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser		
85	90	95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
100	105

<210> 181

<211> 1404

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 181

atgaacttcg ggctcagctt gatgttcctt gtccttgtct taaaagggtgt ccagtgtgag	60
--	----

gtgcagctgg tggaatctgg gggaggctta gtgaagcctg gagggccct gaaactctcc	120
--	-----

tgtgcagcct ctggattcac tttcagtgac tatgccatgt cttgggttcg ccagactccg	180
---	-----

gaaaagagggc tggagtggtt cgcaaccatt agtgatggtg gtacttacac ctactatcca	240
--	-----

gacaatgtaa	agggccgatt	caccatctcc	agagacaatg	ccaagaacaa	cctgtacctg	300
caaatgagcc	atctgaagtc	tgaggacaca	gccatgtatt	actgtgcaag	agaatgggg	360
gattacgacg	gatttgacta	ctggggccaa	ggcaccactc	tcacagtctc	ctcggcctca	420
acaaaaggac	caagtgtgtt	cccactcgcc	cctagcagca	agagtacatc	cgggggcact	480
gcagcactcg	gctgcctcgt	caaggattat	tttccagagc	cagtaaccgt	gagctggaac	540
agtggagcac	tcacttctgg	tgtccatact	tttccctgctg	tcctgcaaag	ctctggcctg	600
tactcactca	gctccgtcgt	gaccgtgcca	tcttcatctc	tgggcactca	gacctacatc	660
tgtaatgtaa	accacaagcc	tagcaatact	aaggtcgata	agcgggtgga	acccaagagc	720
tgcgacaaga	ctcacacttg	tccccatgc	cctgcccctg	aacttctggg	cggtcccagc	780
gtcttttgt	tcccaccaa	gcctaaagat	actctgatga	taagtagaac	acccgaggtg	840
acatgtgttg	ttgttagacgt	ttcccacgag	gaccagagg	ttaagttcaa	ctggtagctt	900
gatggagtcg	aagtacataa	tgctaagacc	aagcctagag	aggagcagta	taatagtaca	960
taccgtgtag	tcagtgttct	cacagtgtg	caccaagact	ggctcaacgg	caaagaatac	1020
aaatgcaaag	tgtccaacaa	agcactccca	gcccttatcg	agaagactat	tagtaaggca	1080
aaggggcagc	ctcgtgaacc	acaggtgtac	actctgccac	ccagtagaga	ggaaatgaca	1140
aagaaccaag	tctcattgac	ctgcctggt	aaaggcttct	accccagcga	catcgccgtt	1200
gagtgggaga	gtaacggtca	gcctgagaac	aattacaaga	caacccccc	agtgctggat	1260
agtgacgggt	ctttcttct	gtacagtaag	ctgactgtgg	acaagtcccg	ctggcagcag	1320
ggttaacgtct	tcagctgttc	cgtgatgcac	gaggcattgc	acaaccacta	cacccagaag	1380
tcactgagcc	tgagcccagg	gaag				1404

<210> 182

<211> 468

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 182

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Met Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Lys
20 25 30Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45Ser Asp Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly 75 Tyr Thr Tyr Tyr Pro
65 70 75 80

Asp Asn Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95

Asn Leu Tyr Leu Gln Met Ser His Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
130 135 140

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
145 150 155 160

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
165 170 175

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
180 185 190

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
195 200 205

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
210 215 220

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
225 230 235 240

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
245 250 255

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
260 265 270

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
275 280 285

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
290 295 300

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
305 310 315 320

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
325 330 335

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
340 345 350

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
355 360 365

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
370 375 380

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
385 390 395 400

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
405 410 415

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
420 425 430

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
435 440 445

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Ser Pro Gly Lys
465

<210> 183
<211> 708

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 183		
atggacatga gggttcctgc tcacgtttt ggcttcttgt tgctctggtt tccaggtacc		60
agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccttat ctgcctctct gggagaaaaga		120
gtcagtctca cttgtcgggc aagtcaggaa attagtggtt acttaagctg gcttcagcag		180
aaaccagatg gaactattaa acgcctgatc tacgccgcat ccactttaga ttctggtgtc		240
ccaaaaagggt tcagtggcag taggtctggg tcagattatt ctctcaccat cggcagcctt		300
gagttctgaag atcttgcaga ctattactgt ctacaatatg atagttatcc gtacacgttc		360
ggagggggga ccaagctgga aataaaacgc acagtcgccc ctccctccgt gttcatcttt		420
ccaccaagtg atgagcaact gaagtctggt actgcttcag tcgtgtgtct gctgaacaat		480
ttctaccctc gagaagccaa agtccaatgg aaggttagaca acgcactgca gtccggcaat		540
agccaagaat cagttaccga acaggattca aaggacagta catattccct gagcagcact		600
ctgaccctgt caaaggccga ttacgagaaa cacaaggct atgcttgcga agtgacacat		660

cagggactgt ccagccagt gacaaaatct tttaaccgtg gggagtgt

708

<210> 184

<211> 236

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 184

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

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

210

215

220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 185

<211> 1413

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 185

atggacatga gagttcctgc tcagctgctc ggggtgctgt tgctttggct ccgggggtgct	60
aggtgcgagg ttcaagctgggt ggaatctggc ggtggggcttg tacaaccagg aggctccctc	120
agactgagtt gtgcccgttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc	180
caagcaccgg ggaaaggact ggagtgggtt gccactatca gcgatggcgg aacgtataacc	240
tattaccctg acaatgtgaa gggtcggggtt accatttcca gggataacgc aaagaacagt	300
ctctacactgc agatgaacag cctgaggact gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga	360
gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttgggt gacagtca	420
tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc	480
gggggcaactg cagcactcggt ctgcctcgctc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg	540
agctggaaaca gtggagact cacttctgggt gtccatactt ttccctgctgt cctgcaaagc	600
tctggcctgt actcaactcg ctcgcgtcg accgtgccat cttcatctct gggcaactcg	660
acctacatct gtaatgtaaa ccacaaggct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa	720
cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt cccccatgcc ctgccccctga acttctgggc	780
ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaaca	840
cccgagggtga catgtgttgt tgttagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac	900
tggtagctt atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat	960
aatagtacat accgtgttgt cagtgttctc acagtgtgc accaagactg gctcaacggc	1020
aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactccag cccctatcga gaagactatt	1080
agtaaggcaa agggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag	1140
gaaatgacaa agaaccaagt ctcattgacc tgcctgggtga aaggcttcta ccccagcgcac	1200
atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aaccccccac	1260
gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtccccgc	1320
tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcatgca caaccactac	1380
acccagaagt cactgaggct gagcccgagg aag	1413

<210> 186

<211> 471

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 186

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

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 187

<211> 1413

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 187
 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct ccgggggtgct 60
 aggtgccaag ttcagctggc ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc 120
 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atggatcagg 180
 caagcacccg ggaaaggact ggagtggggtt agcaactatca gcgtatggcgg aacgtatacc 240
 tattaccctg acaatgtgaa gggtcggggtc accatttcca gggataacgc aaagaacagt 300
 ctctaccttc agatgaacag cctgaggact gaggacacccg ccgtctacta ctgcgcccga 360
 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtca 420
 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc 480
 gggggcactg cagcactcg 2tgcctcg 2tgcctcg 2tgcctcg 2tgcctcg 2tgcctcg 540
 agctggaaca gtggagca 2acttctgg 2tccatactt 2tccctgctgt cctgcaa 2agc 600
 tctggcctgt actcactcg 2tccgtcgt 2accgtccat 2ttcatctct 2ggcactcg 660
 acctacatct gtaatgtaaa ccacaaggct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa 720
 cccaagagct gcgacaagac tcacactgt 2ccccatg 2tgcctcg 2tgcctcg 2tgcctcg 780
 ggtcccagcg tcttttgg 2cccaccaa 2ctaaagata ctctgatgat aagtagaaaca 840
 cccgaggtga catgtgtgt 2tgtagacgt 2tccacgagg 2accagaggt taagttcaac 900
 tggtacgtt 2atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat 960
 aatagtacat accgtgt 2agtgttctc 2acagtgc 2accagactg 2gctcaacggc 1020
 aaagaataca aatgcaa 2agt 2gtccaa 2aaa 2gcactccc 2cccstatcg 2gaagactatt 1080
 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag 1140
 gaaatgacaa agaacca 2agt ctcattgacc 2tgcctgg 2tgcctgg 2tgcctgg 2tgcctgg 1200
 atcgccgtt 2agtggagag taacggtc 2cctgagaaca attacaagac aaccccccc 1260
 gtgctggata gtgacggg 2t 2ttcttctg tacagta 2agc 2tgactgtgg 2caagtccc 1320
 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgtcc 2gtgatgcacg 2aggcattgca 2caaccactac 1380
 2accaga 2agt cactgagc 2ct 2gagccc 2aggg 2aag 1413

<210> 188
 <211> 471
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 188
 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
 20 25 30

Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 35 40 45

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly
 50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr
 65 70 75 80

Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
 85 90 95

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
 100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe
 115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 210 215 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
 225 230 235 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 245 250 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 189

<211> 1413

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 189

atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct ccgggggtgct 60

aggtgccaag ttcagctggc ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc 120

agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atggatcagg 180

caagcaccgg ggaaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtataacc 240

tattaccctg actccgtgaa gggtcgggta accatttcca gggataacgc aaagaacagt	300
ctctaccttc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgccccga	360
gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcacttttgt gacagtcagt	420
tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtttc ccactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc	480
gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgta aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg	540
agcttggaaaca gtggagcact cacttcttgt gtccatactt ttccctgtgt cctgcaaagc	600
tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag	660
acctacatct gtaatgtaaa ccacaaggct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa	720
cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt cccccatgcc ctgcccctga acttctggc	780
ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgtatgt aagtagaaaca	840
cccgagggtga catgtgttgt ttagacggtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac	900
tggtacgttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtt	960
aatagtacat accgtgttagt cagtgttctc acagtgtgc accaagactg gctcaacggc	1020
aaagaataca aatgcaaaagt gtccaacaaa gcactccag cccctatcga gaagactatt	1080
agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag	1140
gaaatgacaa agaaccaagt ctcattgacc tgcttgtga aaggcttcta ccccagcgc	1200
atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccc	1260
gtgctggata gtgacgggtc tttcttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtccgc	1320
tggcagcagg gtaacgtctt cagctgtcc gtgatgcacg aggcatgtca caaccactac	1380
acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag	1413

<210> 190

<211> 471

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 190

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp			
1	5	10	15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly		
20	25	30

Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly		
35	40	45

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly		
50	55	60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr
65 70 75 80

Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
85 90 95

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
210 215 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
225 230 235 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 191
<211> 1401

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 191		
atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct ccgggggtgc		60
aggtgccaag ttcaagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc		120
agactgagtt gtgcgcgttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atggatcagg		180
caagcacccg ggaaaggact ggagtgggtt agcaactatca gcgtatggcgg aacgtataacc		240
tattaccctg actccgtgaa gggtcgggaa accatttcca gggataacgc aaagaacagt		300
ctctaccttc agatgaacag cctgaggact gaggacacccg ccgtctacta ctgcgccccga		360
gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcacttttgt gacagtcagt		420
tctgcctcca ccaaggccc atcggcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc		480
gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg		540
tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccaagctgt cctacagtcc		600
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag		660

acctacacacct	gcaacgtaga	tcacaagccc	agcaacacca	aggtggacaa	gacagtttag	720
cgcaaatgtt	gtgtcgagtg	cccaccgtgc	ccagcaccac	ctgtggcagg	accgtcagtc	780
ttcctttcc	ccccaaaacc	caaggacacc	ctcatgatct	cccggacccc	tgaggtcacf	840
tgcgtgggg	tggacgtgag	ccacgaagac	cccgggtcc	agttcaactg	gtacgtggac	900
ggcgtggagg	tgcataatgc	caagacaaag	ccacgggagg	agcagttcaa	cagcacgttc	960
cgtgtggtca	gcgtcctcac	cgttgtgcac	caggactggc	tgaacggcaa	ggagtacaag	1020
tgcaaggct	ccaacaaagg	cctcccagcc	cccatcgaga	aaaccatctc	caaaacccaa	1080
gggcagccccc	gagaaccaca	ggtgtacacc	ctgccccat	cccgggagga	gatgaccaag	1140
aaccaggta	gcctgacctg	cctggtcaaa	ggcttctacc	ccagcgacat	cggcgtggag	1200
tgggagagca	atgggcagcc	ggagaacaac	tacaagacca	cacctccat	gctggactcc	1260
gacggctcct	tcttcctcta	cagcaagtc	accgtggaca	agagcaggtg	gcagcagggg	1320
aacgtttct	catgctccgt	gatgcatgag	gctctgcaca	accactacac	gcagaagagc	1380
ctctccctgt	ctccggtaa	a				1401

<210> 192

<211> 467

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 192

Met	Asp	Met	Arg	Val	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Gly	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp
1				5				10						15	

Leu	Arg	Gly	Ala	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly
							20		25				30		

Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly
							35		40			45			

Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Tyr	Ala	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly
							50		55			60			

Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Thr	Ile	Ser	Asp	Gly	Gly	Thr	Tyr	Thr
							65		70			75		80	

Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn
							85		90			95			

Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp
							100		105			110			

Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Trp	Gly	Asp	Tyr	Asp	Gly	Phe
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

115

120

125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 130 135 140
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
 145 150 155 160
 Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 165 170 175
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 180 185 190
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 195 200 205
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
 210 215 220
 Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
 225 230 235 240
 Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 245 250 255
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285
 Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
 305 310 315 320
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 355 360 365
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 370 375 380
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

385

390

395

400

Trp Glu Ser Asn Gln Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 405 410 415

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460

Pro Gly Lys
 465

<210> 193
 <211> 1413

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 193

atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct ccgggggtgct	60
aggtgcgagg ttcaagctgggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc	120
agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc	180
caagcacccg ggaaaggact ggagtggggtt agcaactatca gcgatggcgg aacgtataacc	240
tattaccctg acaatgtgaa gggtcggggtt accatttcca gggataacgc aaagaacagt	300
ctctatttgc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgccccga	360
gaatggggag attatgtatgg gtttgactat tggggccagg gcactttgggt gacagtcagt	420
tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc	480
gggggactg cagcactcggt ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg	540
agctggaaaca gtggagcaact cacttctgggt gtccatactt ttccctgctgt cctgc当地	600
tctggcctgt actcactcgat ctccgtcggt accgtgcccattt cttcatctt gggcactcgat	660
acctacatct gtaatgtaaa ccacaaggctt agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa	720
cccaagagct gcgacaagac tcacacttgtt ccccatgcc ctgccccctga acttctgggc	780
ggtccccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgtat aagtagaaaca	840
cccgagggtga catgtgttgtt tgttagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac	900
tggtagtttgcg atggagtcga agtacataat gctaaagacca agcctagaga ggagcagtt	960
aatagtacat accgtgttagt cagtgttctc acagtgtgc accaagactg gctcaacggc	1020

aaagaataca aatgcaaagt gtccaaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt	1080
agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag	1140
gaaatgacaa agaaccaagt ctcattgacc tgccctggta aaggcttcta ccccagcgac	1200
atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccc	1260
gtgctggata gtgacgggtc tttcttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc	1320
tggcagcagg gtaacgtctt cagctgtcc gtgatgcacg aggcatggca caaccactac	1380
acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag	1413

<210> 194

<211> 471

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 194

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp			
1	5	10	15
10	15		

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly			
20	25	30	
30			

Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly			
35	40	45	
45			

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly			
50	55	60	
60			

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr			
65	70	75	80
75	80		

Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn			
85	90	95	
95			

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp			
100	105	110	
110			

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe			
115	120	125	
125			

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr			
130	135	140	
140			

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser			
145	150	155	160
155	160		

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu			
165	170	175	
175			

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 180 185 190
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 195 200 205
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 210 215 220
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
 225 230 235 240
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 245 250 255
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 260 265 270
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 275 280 285
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 290 295 300
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 305 310 315 320
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 325 330 335
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 340 345 350
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 355 360 365
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 370 375 380
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 385 390 395 400
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 405 410 415
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 420 425 430
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 195

<211> 1413

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 195

atggacatga	gagttcctgc	tcagctgctc	gggttgctgt	tgctttggct	ccgggggtgct	60
aggtgcgagg	ttcagcttct	ggaatctggc	ggtgggcttg	tacagccagg	aggctccctc	120
agactgagtt	gtgccgcttc	agggttcaca	ttctccgact	atgcgatgtc	atgggtgcgc	180
caagcaccgg	ggaaaggact	ggagtgggtt	tcaactatca	gcgatggcgg	aacgtataacc	240
tattaccctg	acaatgtgaa	gggtcggggtc	accatttcca	gggataaacag	caagaacaca	300
ctctatctcc	agatgaacag	cctgagggct	gaggacaccg	ccgtctacta	ctgcgccccga	360
gaatggggag	attatgatgg	gtttgactat	tggggccagg	gcacttttgt	gacagtcagt	420
tctgcctcaa	caaaaggacc	aagtgttttc	ccactcgccc	ctagcagcaa	gagtacatcc	480
gggggactg	cagcactcg	ctgcctcg	aaggattatt	ttccagagcc	agtaaccgtg	540
agcttggaa	gtggagca	cacttctgt	gtccatactt	ttcctgctgt	cctgcaaagc	600
tctggcctgt	actca	ctccgtcg	accgtgccat	tttcatctct	ggcactcag	660
acctacatct	gtaatgtaaa	ccacaaggct	agaataacta	aggtcataa	gcgggtggaa	720
cccaagagct	gcgacaagac	tcacactgt	ccccatgcc	ctgcccctga	acttctgggc	780
ggtcccagcg	tcttttgtt	cccaccaaag	cctaaagata	ctctgatgt	aagtagaaaca	840
cccgaggtga	catgtgtt	tgttagacgtt	tcccacgagg	acccagaggt	taagttcaac	900
tggtagtgc	atggagtcg	agtacataat	gctaagacca	agcctagaga	ggagcagtat	960
aatagtacat	accgtgtagt	cagtgttctc	acagtgtgc	accaagactg	gctcaacggc	1020
aaagaataca	aatgcaaagt	gtccaacaaa	gcactcccag	cccctatcga	gaagactatt	1080
agtaaggcaa	aggggcagcc	tcgtgaacca	caggtgtaca	ctctgccacc	cagtagagag	1140
gaaatgacaa	agaaccaagt	ctcattgacc	tgcctggta	aaggcttcta	ccccagcgcac	1200
atcgccgtt	agtggagag	taacggtcag	cctgagaaca	attacaagac	aacccccc	1260
gtgctggata	gtgacgggtc	tttctttctg	tacagtaagc	tgactgtgga	caagtcccgc	1320
tggcagcagg	gtaacgtctt	cagctgttcc	gtgatgcacg	aggcattgca	caaccactac	1380
acccagaagt	cactgagcct	gagcccaggg	aag			1413

<210> 196
 <211> 471
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> source
 <223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 196
 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
 20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 35 40 45

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr
 65 70 75 80

Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
 85 90 95

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
 100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe
 115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 210 215 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
225 230 235 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 197
<211> 1413
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 197		
atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct ccgggggtgct	60	
aggtgccagg ttcagctggt ggaatctggc ggtggggtag tacaaccagg acggtccctc	120	
agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc	180	
caagcacccg ggaaaggact ggagtgggtt gccactatca gcgatggcgg aacgtataacc	240	
tattaccctg acaatgtgaa gggtcgggta accatttcca gggataactc aaagaacacc	300	
ctctatctcc aaatgagtag cctgagggtt gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga	360	
aatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttgggt gacagtcagt	420	
tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc	480	
gggggcactg cagcaactcg ctgcctcgta aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg	540	
agctggaaca gtggagcaact cacttctggt gtccatactt ttccctgctgt cctgcaaagc	600	
tctggcctgt actcaactcg ctccgtcgta accgtgccat cttcatctct gggcaactcg	660	
acctacatct gtaatgtaaa ccacaaggct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa	720	
cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc	780	
ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaaca	840	
cccgaggtga catgtgttgt ttagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac	900	
tggtacgttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtt	960	
aatagtacat accgtgttgt cagtgttctc acagtgcgtc accaagactg gctcaacggc	1020	
aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccg cccctatcga gaagactatt	1080	
agtaaggcaa agggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag	1140	
gaaatgacaa agaaccaagt ctcattgacc tgcctggta aaggcttcta ccccaagcgcac	1200	
atcgccgttg agtggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aaccccccac	1260	
gtgctggata gtgacgggtc tttcttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccg	1320	
tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcatggca caaccactac	1380	
acccagaagt cactgagcct gagcccgagg aag	1413	

<210> 198

<211> 471

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 198

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
 20 25 30

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 35 40 45

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr
 65 70 75 80

Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
 85 90 95

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp
 100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe
 115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 210 215 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
 225 230 235 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 245 250 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 199
<211> 1413
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> source
<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 199
atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct ccggggtgct 60
aggtgtcgagg ttcagctgggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc 120
agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc 180

caagcacccg ggaaaggact ggagtgggtt gccactatca gcgatggcgg aacgtatacc	240
tattaccctg acaatgtgaa gggtcggttc accatttcca gggataacgc aaagaacagt	300
ctctaccttc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga	360
gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcacttttgt gacagtca	420
tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc	480
gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg	540
agctggaaca gtggagca cacttcttgt gtccatactt ttccctgctgt cctgcaaagc	600
tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag	660
acctacatct gtaatgtaaa ccacaaggct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa	720
cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt cccccatgcc ctgccccctga acttctggc	780
ggtcccagcg tcttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaaca	840
cccgaggtga catgtgttgt tgttagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac	900
tggtagtgc atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat	960
aatagtacat accgtgttagt cagtgttctc acagtgtgc accaagactg gctcaacggc	1020
aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt	1080
agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag	1140
gaaatgacaa agaaccaagt ctcattgacc tgcctggta aaggcttcta ccccagcgcac	1200
atcgccgttg agtggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccc	1260
gtgctggata gtgacgggtc tttcttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtccgc	1320
tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggattgca caaccactac	1380
acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag	1413

<210> 200

<211> 471

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 200

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50

55

60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr
 65 70 75 80

Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
 85 90 95

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
 100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe
 115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 210 215 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
 225 230 235 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 245 250 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

325

330

335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 201

<211> 708

<212> ДНК

«213» Искусственная последовательность

<220>
<221>

<221> source
<223> /note=

<223> /note= описание искусственной последовательности: искусственный полинуклеотид"

<400> 201 atggacatga gggtgccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct 60
cgttgcgata ttcagttgac ccaatcacct agcttcctct cagcttccgt gggcgacaga 120
gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtaccaacag 180
aagccccgaa aagccccctaa gctgttgatc tatgctgcgt caacccttggaa tagcggtgtc 240
ccgagtcgat tctccggttc tggctccggaa acagagttca ctctgacaat ttcttagcctt 300
cagccagaag atttcgcccac gtactattgc ctccagtgac acagctatcc ctatacattt 360
gggcaggggca ctaaaacttggaa gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc 420
ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggt actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac 480
ttttacccac gtgagggtttaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac 540

agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcaact ctcttccacc 600
 ctgactctgt ccaaggcaga ctagaaaaa cacaaggat acgcctgcga gtttacacac 660
 cagggttgtt ctagcctgtt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt 708

<210> 202

<211> 236

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 202

Met	Asp	Met	Arg	Val	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Gly	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp
1				5				10						15	

Leu	Arg	Gly	Ala	Arg	Cys	Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe
							20	25						30	

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

Gln	Glu	Ile	Ser	Gly	Tyr	Leu	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys
						50	55			60					

Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Thr	Leu	Asp	Ser	Gly	Val
					70					75				80	

Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr
							85		90				95		

Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln
							100		105				110		

Tyr	Asp	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile
							115	120				125			

Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp
							130	135				140			

Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn
							145		150	155				160	

Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu
							165		170			175			

Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp
							180		185			190			

Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr
							195		200			205			

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 203

<211> 708

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 203

atggacatga	gggtgcccgc	tcaactgctg	gggctgctgc	tgctgtggct	gagaggagct	60
cgttgcata	ttcagatgac	ccaatcacct	agcagtctct	cagttccgt	gggcgacaga	120
gttaccataa	cctgtcgggc	aagccaggag	atttctgggt	acctgtcctg	gtttcaacag	180
aagcccgaa	aggccccgaa	gagcttgate	tatgctgcgt	caaccttgg	tagcgggtgc	240
ccgagtcgat	tctccgggat	tggctccgga	accgacttta	ctctgacaat	ttcttagcctt	300
cagccagaag	atttcgcccac	gtactattgc	ctccagtagc	acagctatcc	ctatacattt	360
gggcagggca	ctaaactgga	gatcaaacgc	acagttgctg	cccccagcgt	gttcattttc	420
ccacctagcg	atgagcagct	gaaaagcggt	actgcctctg	tcgtatgctt	gctcaacaac	480
ttttacccac	gtgaggctaa	ggtgcagtgg	aaagtggata	atgcacttca	atctggaaac	540
agtcaagagt	ccgtgacaga	acaggacagc	aaagactcaa	cttattcact	ctcttccacc	600
ctgactctgt	ccaaggcaga	ctatgaaaaa	cacaaggtat	acgcctgcga	ggttacacac	660
cagggtttgt	ctagtcctgt	caccaagtcc	ttcaataggg	gcgaatgt		708

<210> 204

<211> 236

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 204

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu	Trp
1 5 10	15

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

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

Gln Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60

Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val
 65 70 75 80

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

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 100 105 110

Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 205

<211> 708

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 205
 atggacatga ggggtgcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct 60
 cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga 120
 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtatcaacag 180
 aagccccgaa aagccccaaa gaggttgcgtc tatgctgcgt caaccccttggaa tagcggtgtc 240

ccgagtcgat tctccgggtc tggctccgga accgagttca ctctgacaat ttctagcctt	300
cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtagc acagctatcc ctatacattt	360
gggcaggggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg ccccccagcgt gttcattttc	420
ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggt actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac	480
ttttacccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac	540
agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttccacc	600
ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac	660
cagggttgt ctagtcctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt	708

<210> 206

<211> 236

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 206

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp			
1	5	10	15

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

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

Gln Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys		
50	55	60

Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val			
65	70	75	80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr		
85	90	95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln		
100	105	110

Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile		
115	120	125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp		
130	135	140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn			
145	150	155	160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 207

<211> 708

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 207

atggacatga gggtgcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct 60

cgttgcata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttcgtt gggcgacaga 120

gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtaccaacag 180

aagccccgaa aggcccccaa gctgttgc tatgctgcgt caaccttggaa tagcgggtgc 240

ccgagtcgat tctccgggttc tggctccgga acagacttta cttttacaat ttcttagcctt 300

cagccagagg acatcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt 360

gggcaggggca ctaaacttggaa gatcaaacgc acagttgctg ccccccagcgt gttcattttc 420

ccaccttagcg atgagcagct gaaaagcggt actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac 480

ttttacccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac 540

agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttatttact ctcttccacc 600

ctgactctgt ccaaggcaga ctataaaa cacaaggat acgcctgcga ggttacacac 660

cagggtttgt cttagcctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt 708

<210> 208

<211> 236

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 208

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1

5

10

15

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

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

Gln Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val
 65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
 85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 100 105 110

Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 209

<211> 708

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 209
 atggacatga ggggccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct 60
 cgttgcata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagttccgt gggcgacaga 120
 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtatcaacag 180
 aagcccgaa aagcccctaa gctgttgc tatgctgcgt caaccttggaa tagcgggtgc 240
 ccgagtcgat tctccgggtc tggctccgga actgacttca ctctgacaat ttcttagcctt 300
 cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtagc acagctatcc ctatacattt 360
 gggcagggca ctaaacttggaa gatcaaacgc acagttgcgt ccccccagcgt gttcattttc 420
 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggt actgcctctg tcgtatgcctt gctcaacaac 480
 ttttacccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac 540
 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctttccacc 600
 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga gtttacacac 660
 cagggtttgt ctagtccctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt 708

<210> 210

<211> 236

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 210

Met	Asp	Met	Arg	Val	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Gly	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp
1				5				10						15	

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

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

Gln	Glu	Ile	Ser	Gly	Tyr	Leu	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys
					55					60					

Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Thr	Leu	Asp	Ser	Gly	Val
					65					75					80

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

Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln
							100		105				110		

Tyr	Asp	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile
						115		120			125				

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 211

<211> 708

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

<400> 211

atggacatga gggtgccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct 60

cgttgcata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga 120

gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gctgcaacag 180

aagcccgag ggcgcataa gaggttgate tatgctgcgt caaccttgga tagcgggtgc 240

ccgagtcgat tctccgggtc tggctccgga agtgactaca ctctgacaat ttcttagcct 300

cagccagaag atttcgcccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt 360

gggcaggcga cttaaactgga gatcaaacgc acagttgctg ccccccagcgt gttcattttc 420

ccaccttagcg atgagcagct gaaaagcggt actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac 480

ttttacccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac 540

agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttccacc 600

ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac 660

cagggtttgt cttagtcctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt 708

<210> 212

<211> 236

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

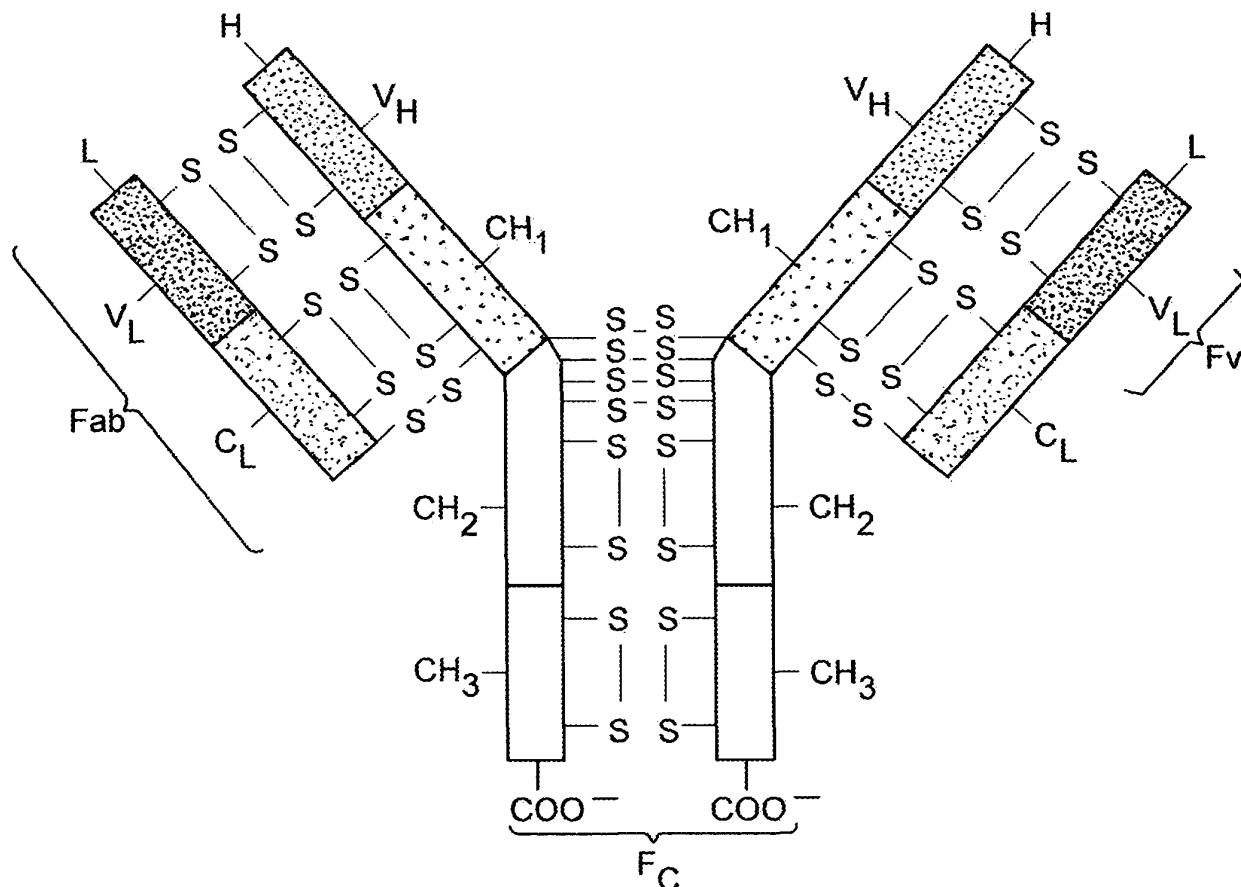
<220>

<221> source

<223> /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

<400> 212

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



ФИГ. 1

Аминокислотные выравнивания полной вариабельной области тяжелой цепи

Антитело

	CDR1	CDR2
04D01	(1) QVQLQQPGAEVVRPGTSVKLSCKASGYTFTSH--WLH	VLDPSDFYSNYNQNFKGKA
09D03	(1) QVTLKESGPGILRPSQTLSTCSFGFSLSTFGLSVG	HIWWDDDK-YYNPALKSRL
11G01	(1) QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYFTFTDH--I	IYIPRDGYIKYNEKFKGKA
12A07	(1) QVQLLQPGAEVVRPGTSVKLSCKTSGYFTFSY--WMH	MIDPSDVYTNYNPFKFKGA
18H02	(1) QIQLVQSGPELKPGPEAVKISCKSSGYFTFTY--GMS	WINTYSGVPTYADDFKGRF
22A02	(1) QVQLQQPGAEVVRPGTSVKLSCKASGYFTFTNY--WMH	MIDPSDSYTNYNPFKFKGA
24C05	(1) EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTSDY--AMS	WVRQTPPEKRLEWVATISDGTYTYPDNVKGRF

CDR3

04D01	(69) TLTVDTSSTAYMQLSSLTSEDAVYYCAR	GLL--SGDYAMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 2)
09D03	(70) TISKDTSKNQVFLKIANVDTADTATYYCAR	IG--ADALPFDYWGQGTTLVSS (SEQ ID NO: 12)
11G01	(69) TLTADKSSSTAYMQLVNSLTSEDAVYYCAR	G----YYYAMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 22)
12A07	(69) TLTVDTSSTAYMQLSSLTSEDAVYYCAR	-----NYSGDYWGQGTTLVSS (SEQ ID NO: 31)
18H02	(69) AFSLESSASTAYLQINNLKNEDTATYFCAR	GRDGYQVAWFAYWGQGTLTVSA (SEQ ID NO: 38)
22A02	(69) TLTVDTSSTAYMQLSSLTSEDAVYYCAR	-----NYSGDYWGQGTTLVSS (SEQ ID NO: 48)
24C05	(69) TISRDNAKNNLYLQMSHLKSEDTAMYCCARE	EWG--DYDGFDYWGQGTTLVSS (SEQ ID NO: 54)

ФИГ. 2

Аминокислотные выравнивания CDR тяжелой цепи

Антитело

	CDR1	CDR2	CDR3
04D01	SH--WLH (SEQ ID NO: 5)	VLDPSDFYSNYNQNFKG (SEQ ID NO: 6)	GLL--SGDYAMDY (SEQ ID NO: 7)
09D03	TFGLSVG (SEQ ID NO: 15)	HIWWDDK-KYYNPALKS (SEQ ID NO: 16)	IG--ADALPFDY (SEQ ID NO: 17)
11G01	DH--I	IYIPRDGYIKYNEKFKG (SEQ ID NO: 26)	G----YYYAMDY (SEQ ID NO: 27)
12A07	SY--WMH (SEQ ID NO: 34)	MIDPSDVYTNYNPFKFKG (SEQ ID NO: 35)	-----NYSGDY (SEQ ID NO: 36)
18H02	TY--GMS (SEQ ID NO: 41)	WINTYSGVPTYADDFKG (SEQ ID NO: 42)	GRDGYQVAWFAY (SEQ ID NO: 43)
22A02	NY--WMH (SEQ ID NO: 51)	MIDPSDSYTNYNPFKFKG (SEQ ID NO: 52)	-----NYSGDY (SEQ ID NO: 36)
24C05	DY--AMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGTYTYPDNVKGRF (SEQ ID NO: 58)	EWG--DYDGFDY (SEQ ID NO: 59)

ФИГ. 3

Аминокислотные выравнивания полной вариабельной области легкой (каппа) цепи

Антитело

		CDR1	CDR2
04D01	(1) DVLMQTQIPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLE	WYLQKPGQSPKSLIY	KVSNRFS GVPDRFSGS
09D03	(1) DIVLTQQTAPSVPVTPGESVSISCRSSKSLLHSNGNTLY	WFLQRPQGQSPQLLIY	RMSNLAS GVPDRFSGS
11G01	(1) DVLMQTQIPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSIGNTYLE	WYLQKPGQSPKLLIY	KVSNRFS GVPERFSGS
12A07	(1) DVLMQTQIPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLE	WYLQKPGQSPKLLIY	KVSNRFS GVPDRFSGS
18H02	(1) ETTVTQSPASLSMAIGDKVTIRCTITSTDIDDD-----MN	WFQQKPGEPPKLLIS	EGNTLRP GVPSRFSGS
22A02	(1) DVLMQTQIPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLE	WYLQKPGQSPKLLIY	KVSNRFS GVPDRFSGS
24C05	(1) DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISG-----YLS	WLQQKPDGTIKRLLIY	AASTLDS GVPKRFSGS
		CDR3	
04D01	(71) GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSYVPWT	FGGGTTKLEIK	(SEQ ID NO: 4)
09D03	(71) GSGTAAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFT	FGSGTKEIK	(SEQ ID NO: 14)
11G01	(71) GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPFT	FGSGTKEIK	(SEQ ID NO: 24)
12A07	(71) GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSYVPWT	FGGGTKEIK	(SEQ ID NO: 33)
18H02	(66) GYGTDFIFTIENMLSEDVADYYCLQSDNLPYT	FGGGTKEIK	(SEQ ID NO: 40)
22A02	(71) GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSYVPWT	FGGGTKEIK	(SEQ ID NO: 50)
24C05	(66) RSGSDYSLTIGSLESEDLADYYCLQYDSYPYT	FGGGTKEIK	(SEQ ID NO: 56)

ФИГ. 4

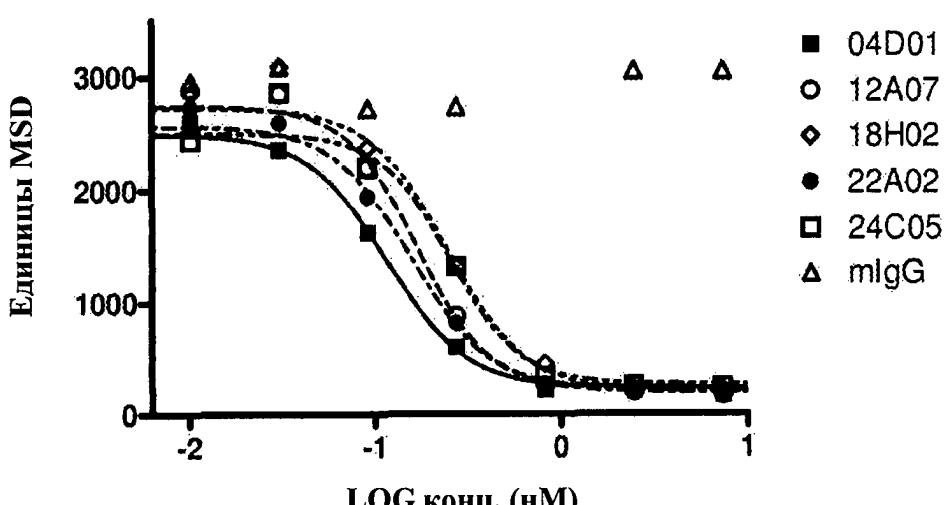
Аминокислотные выравнивания CDR легкой (каппа) цепи

Антитело

	CDR1	CDR2	CDR3
04D01	RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 8)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)	FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10)
09D03	RSSKSLLHSNGNTLY (SEQ ID NO: 18)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 19)	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 20)
11G01	RSSQSIVHSIGNTYLE (SEQ ID NO: 28)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)	FQGSHVPFT (SEQ ID NO: 29)
12A07	RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 8)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)	FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10)
18H02	ITSTDIDDD-----MN (SEQ ID NO: 44)	EGNTLRP (SEQ ID NO: 45)	LQSDNLPYT (SEQ ID NO: 46)
22A02	RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 8)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)	FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10)
24C05	RASQEISG-----YLS (SEQ ID NO: 60)	AASTLDS (SEQ ID NO: 61)	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)

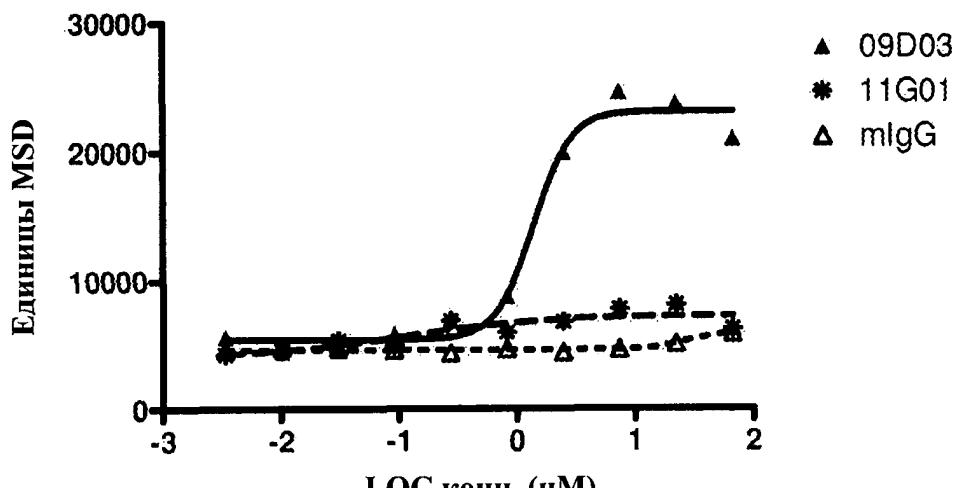
ФИГ. 5

Нейтрализация NRGбета 1

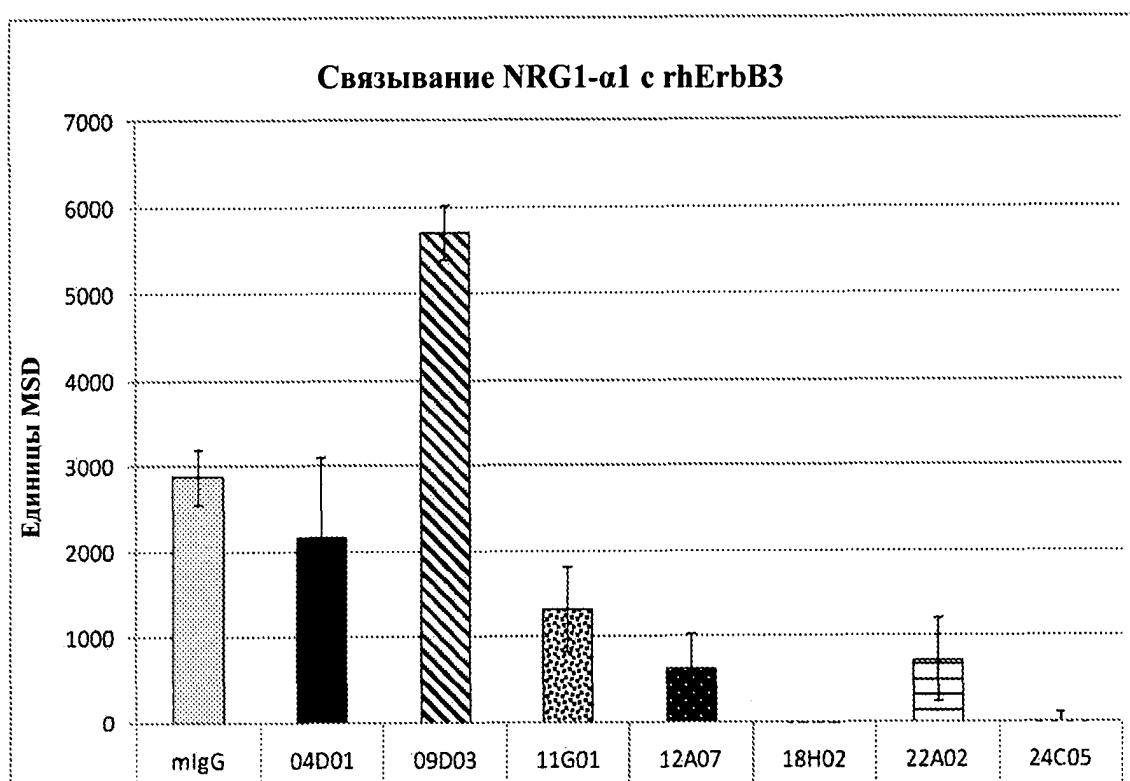


ФИГ. 6А

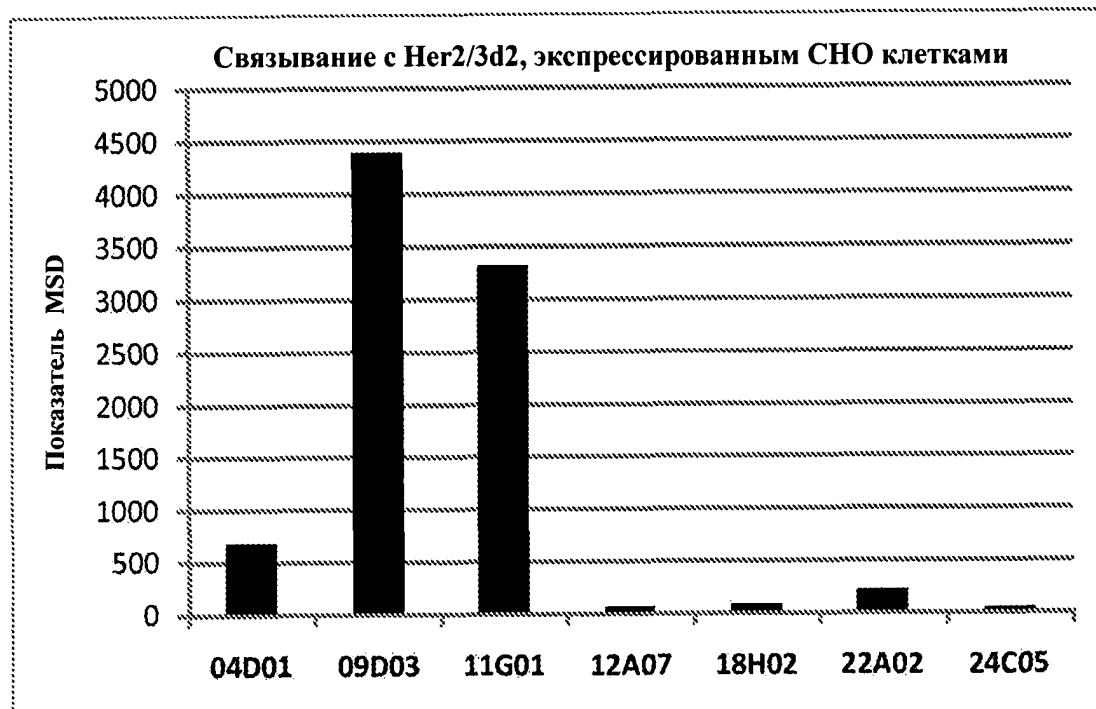
Связывание NRG-бета 1 с rhErbB3



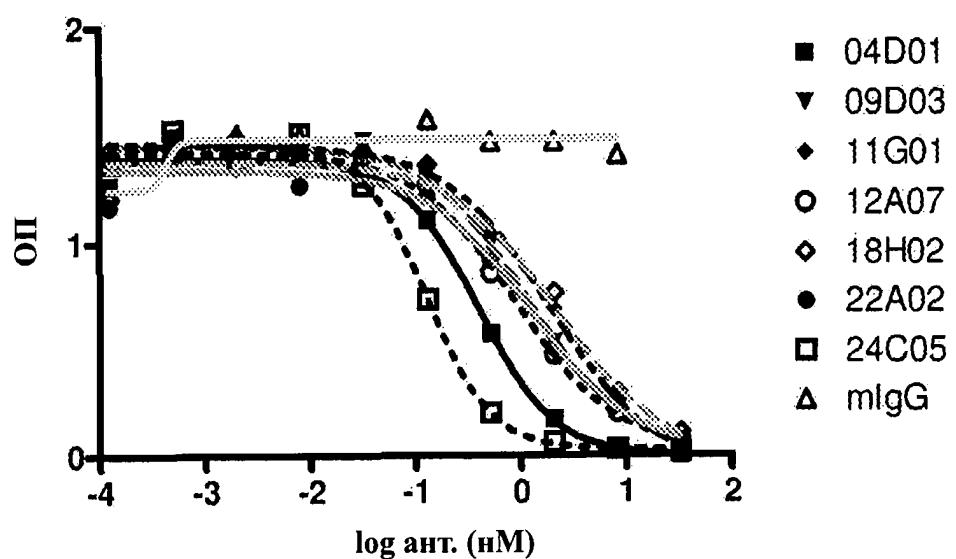
ФИГ. 6В



ФИГ. 7

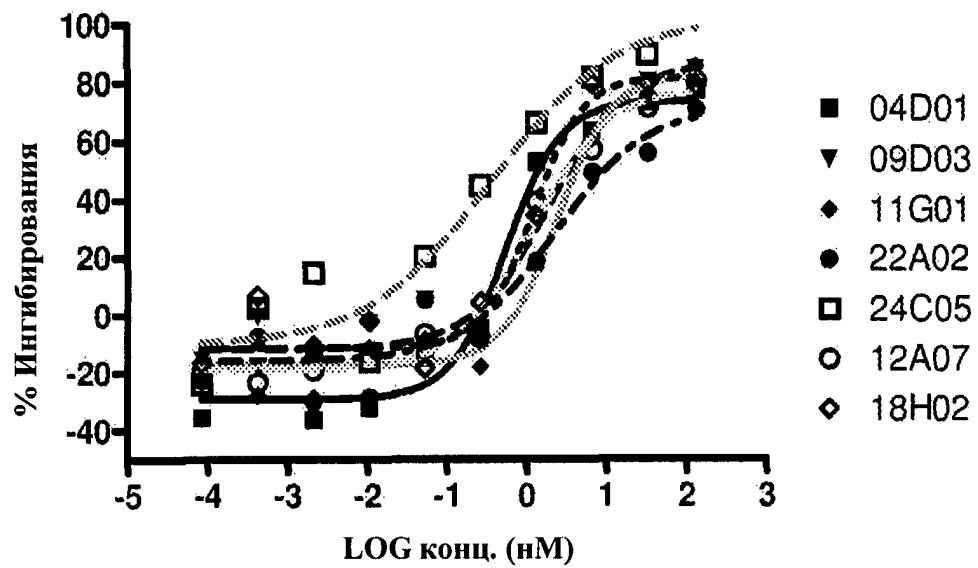


ФИГ. 8
NRG-зависимый рост BaF/3-Her2/ErbB3

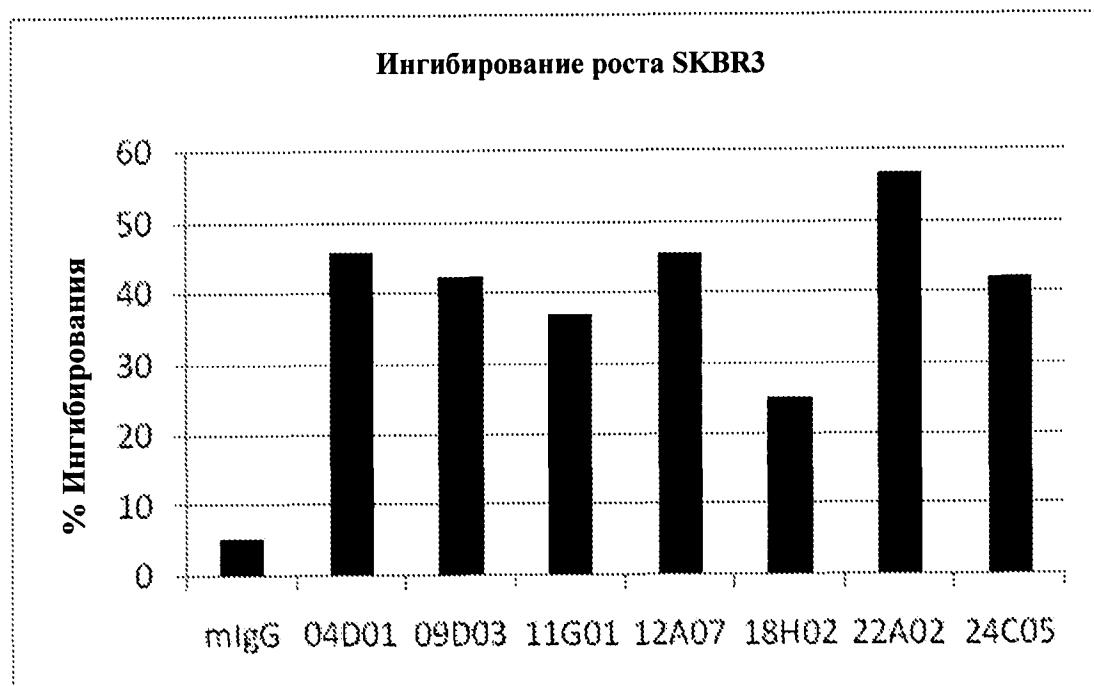


ФИГ. 9

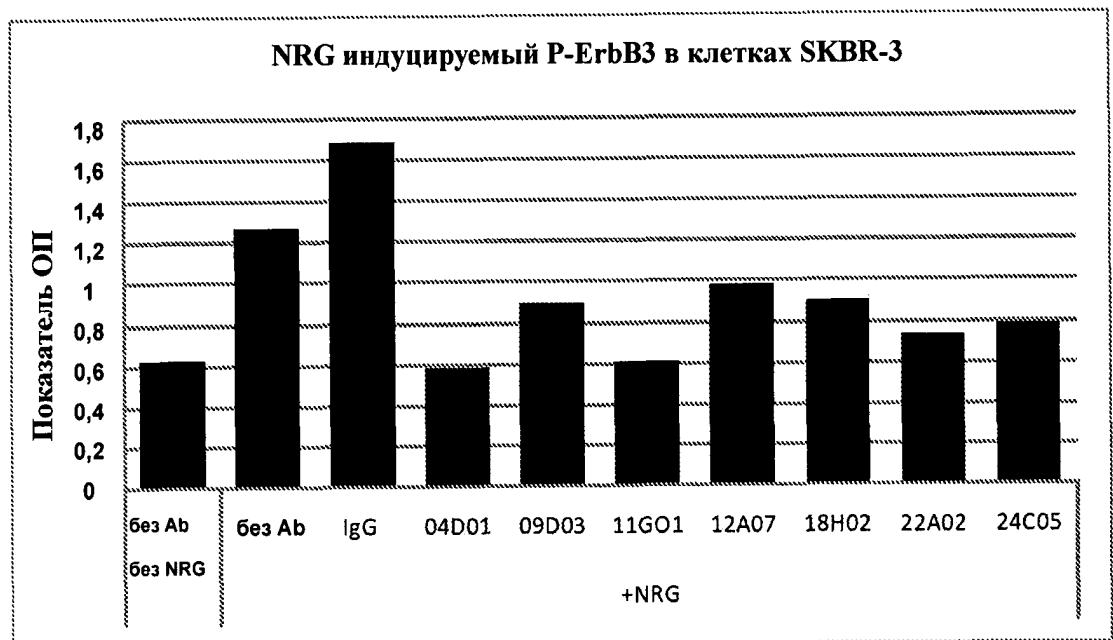
NRG-зависимый рост MCF7



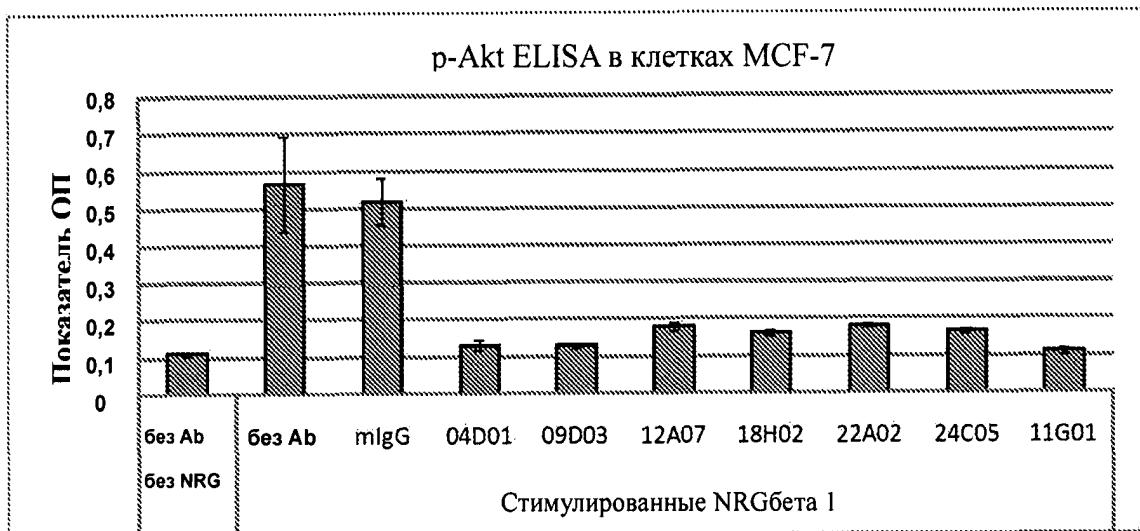
ФИГ. 10



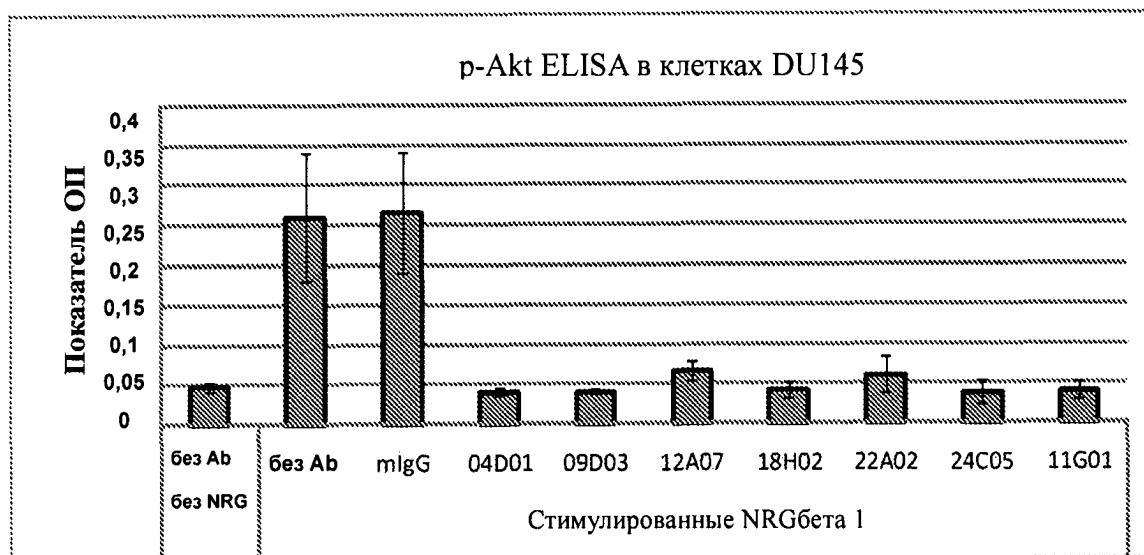
ФИГ. 11



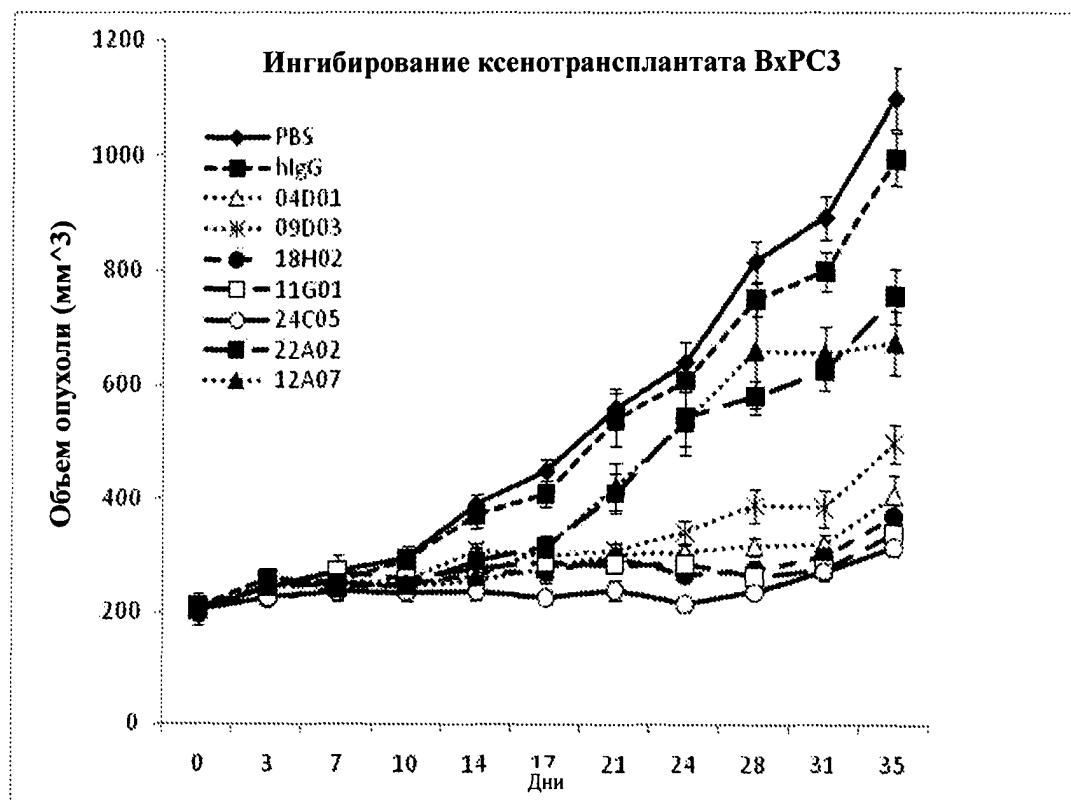
ФИГ. 12



ФИГ. 13А



ФИГ. 13В



ФИГ. 14

Аминокислотные выравнивания полной вариабельной области гуманизированной тяжелой цепи

Тяжелая цепь

			CDR1	CDR2
24C05	(1) EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFS	DYAMSWVRQTPPEKRLEWVA	TISDG GTYTYYPDNVKGRFTI	
Sh24C05 Hv3-7	(1) EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	DYAMSWVRQAPGKGLEWVA	TISDG GTYTYYPDNVKGRFTI	
Sh24C05 Hv3-11	(1) QVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFS	DYAMSWIRQAPGKGLEWVA	TISDG GTYTYYPDNVKGRFTI	
Sh24C05 Hv3-11 N62S	(1) QVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFS	DYAMSWIRQAPGKGLEWVA	TISDG GTYTYYPDSVKGRFTI	
Sh24C05 Hv3-21	(1) EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFS	DYAMSWVRQAPGKGLEWVA	TISDG GTYTYYPDNVKGRFTI	
Sh24C05 Hv3-23	(1) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	DYAMSWVRQAPGKGLEWVA	TISDG GTYTYYPDNVKGRFTI	
Sh24C05 Hv3-30	(1) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	DYAMSWVRQAPGKGLEWVA	TISDG GTYTYYPDNVKGRFTI	
Hu24C05 HvA	(1) EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFS	DYAMSWVRQAPGKGLEWVA	TISDG GTYTYYPDNVKGRFTI	

CDR3

24C05	(71) SRDNAKNNLYLQM SHLKS ETDAM YYCAR	EWGDYDGFDY	WGQGTTLTVSS	(SEQ ID NO: 54)
Sh24C05 Hv3-7	(71) SRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAV YYCAR	EWGDYDGFDY	WGQGTLTVSS	(SEQ ID NO: 150)
Sh24C05 Hv3-11	(71) SRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAV YYCAR	EWGDYDGFDY	WGQGTLTVSS	(SEQ ID NO: 152)
Sh24C05 Hv3-11 N62S	(71) SRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAV YYCAR	EWGDYDGFDY	WGQGTLTVSS	(SEQ ID NO: 154)
Sh24C05 Hv3-21	(71) SRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAV YYCAR	EWGDYDGFDY	WGQGTLTVSS	(SEQ ID NO: 156)
Sh24C05 Hv3-23	(71) SRDN SKNTLYLQM NSLRAEDTAV YYCAR	EWGDYDGFDY	WGQGTLTVSS	(SEQ ID NO: 158)
Sh24C05 Hv3-30	(71) SRDN SKNTLYLQM NSLRAEDTAV YYCAR	EWGDYDGFDY	WGQGTLTVSS	(SEQ ID NO: 160)
Hu24C05 HvA	(71) SRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAV YYCAR	EWGDYDGFDY	WGQGTLTVSS	(SEQ ID NO: 162)

ФИГ. 15

Аминокислотные выравнивания полной вариабельной области гуманизированной легкой (каппа) цепи

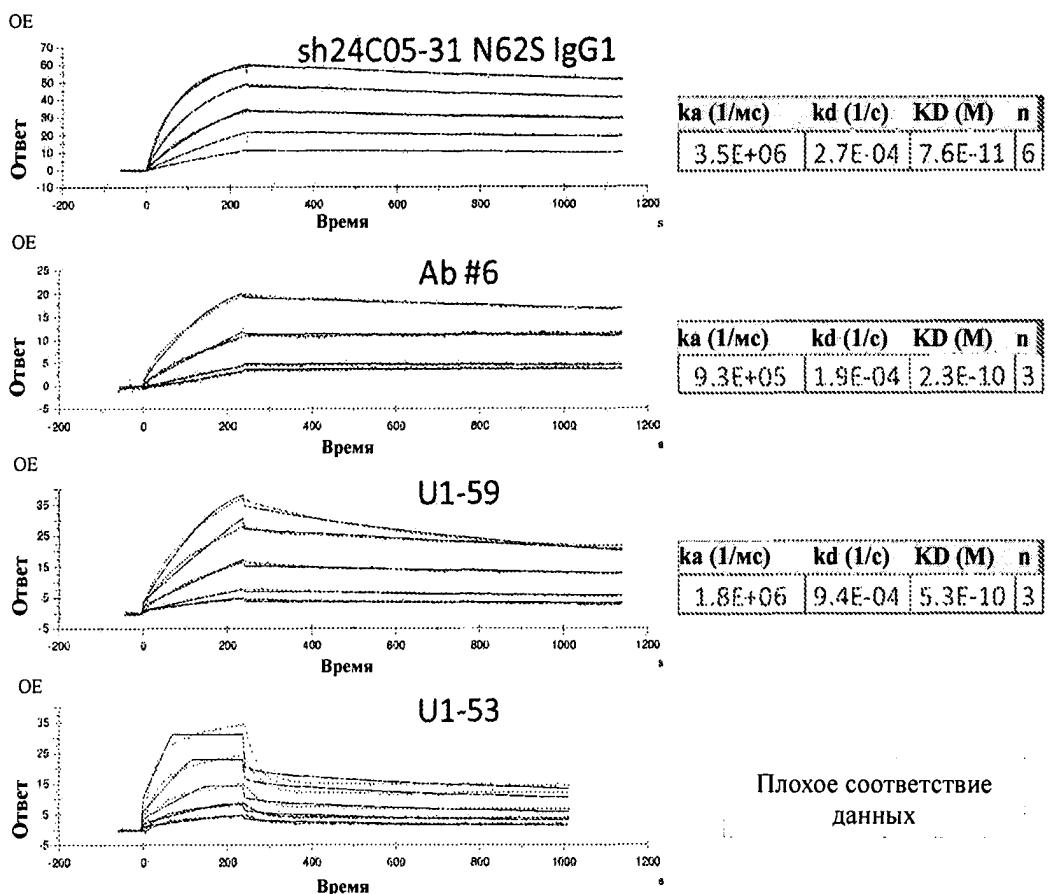
Легкая цепь

		CDR1	CDR2
24C05	(1) DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTC	RASQEISGYLS	WLQQKPDGTIKRLIYAASTLDSGVPKRFGSGSGSD
Sh24C05 Kv1-9	(1) DIQLTQSPSFLSASVGDRVITC	RASQEISGYLS	WYQQKPGKAPKLLIYAASTLDSGVP SRFGSGSGTE
Sh24C05 Kv1-16	(1) DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC	RASQEISGYLS	WFQQKPGKAPKSLIYAASTLDSGVP SRFGSGSGTD
Sh24C05 Kv1-17	(1) DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC	RASQEISGYLS	WYQQKPGKAPKRLIYAASTLDSGVP SRFGSGSGTE
Sh24C05 Kv1-33	(1) DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC	RASQEISGYLS	WYQQKPGKAPKLLIYAASTLDSGVP SRFGSGSGTD
Sh24C05 Kv1-39	(1) DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC	RASQEISGYLS	WYQQKPGKAPKLLIYAASTLDSGVP SRFGSGSGTD
Hu24C05 KvA	(1) DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC	RASQEISGYLS	WLQQKPGGAIKRLIYAASTLDSGVP SRFGSGSGSD

CDR3

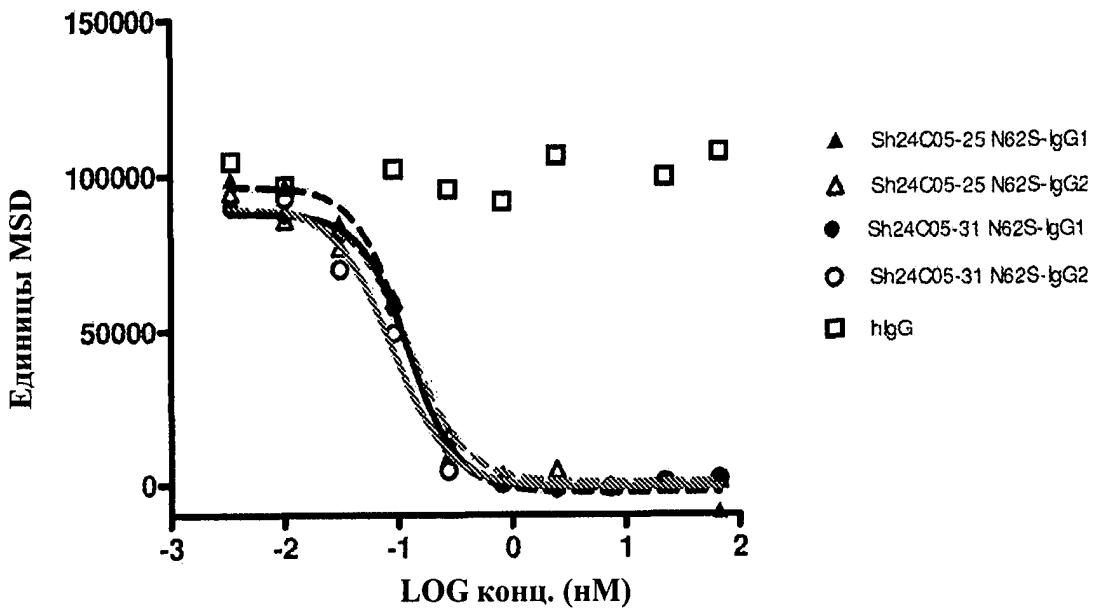
24C05	(71) YSLTIGSLESEDLADYYC	LQYDSYPYI	FGGGT KLEIK (SEQ ID NO: 56)
Sh24C05 Kv1-9	(71) FTLTIISSLQPEDFATYYC	LQYDSYPYI	FGQGTT KLEIK (SEQ ID NO: 164)
Sh24C05 Kv1-16	(71) FTLTIISSLQPEDFATYYC	LQYDSYPYI	FGQGTT KLEIK (SEQ ID NO: 166)
Sh24C05 Kv1-17	(71) FTLTIISSLQPEDFATYYC	LQYDSYPYI	FGQGTT KLEIK (SEQ ID NO: 168)
Sh24C05 Kv1-33	(71) FTFTTIISSLQPEDIATYYC	LQYDSYPYI	FGQGTT KLEIK (SEQ ID NO: 170)
Sh24C05 Kv1-39	(71) FTLTIISSLQPEDFATYYC	LQYDSYPYI	FGQGTT KLEIK (SEQ ID NO: 172)
Hu24C05 KvA	(71) YTTLTIISSLQPEDFATYYC	LQYDSYPYI	FGQGTT KLEIK (SEQ ID NO: 174)

ФИГ. 16



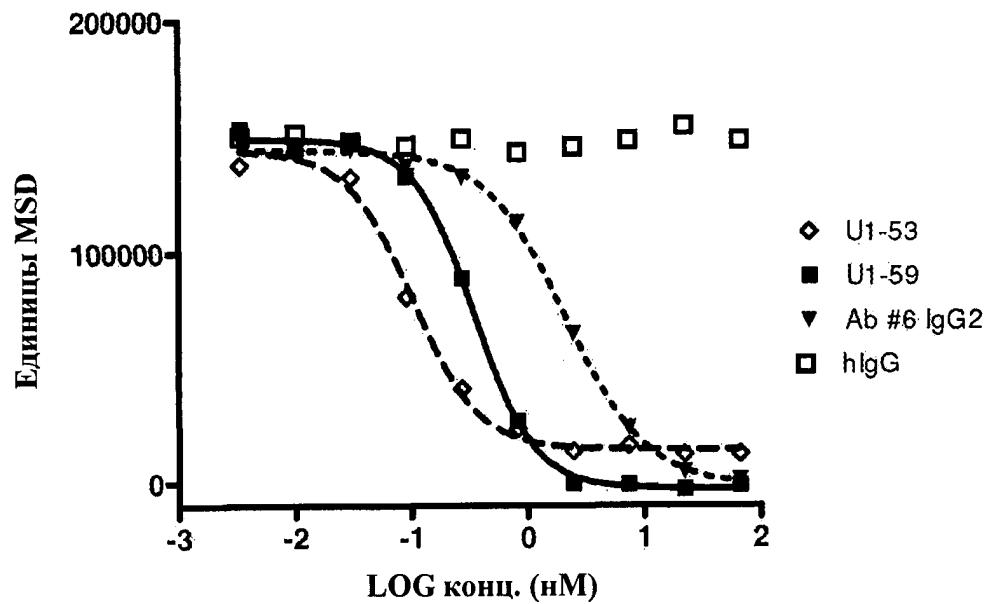
ФИГ. 17

Нейтрализация NRGбета 1



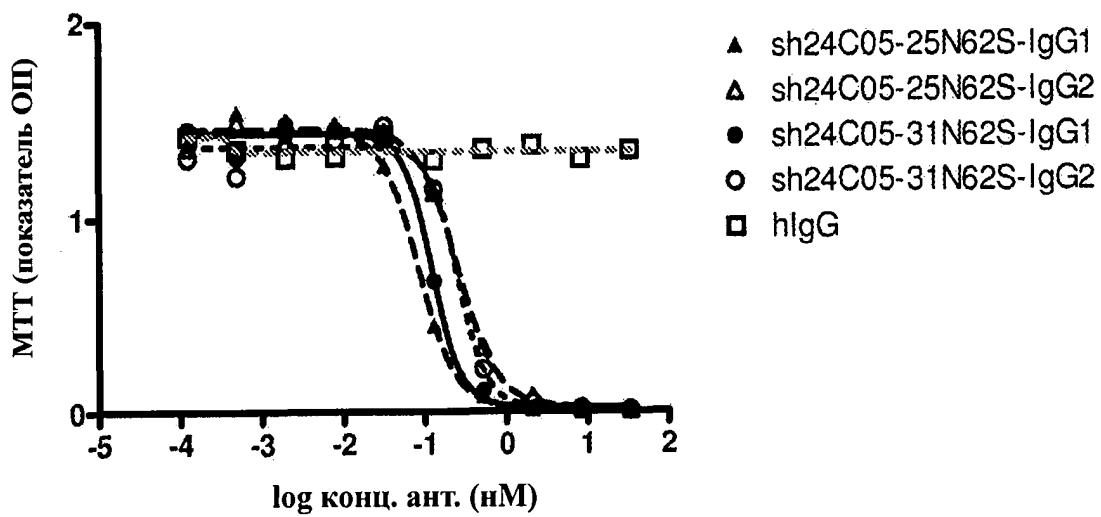
ФИГ. 18А

Нейтрализация NRGбета 1



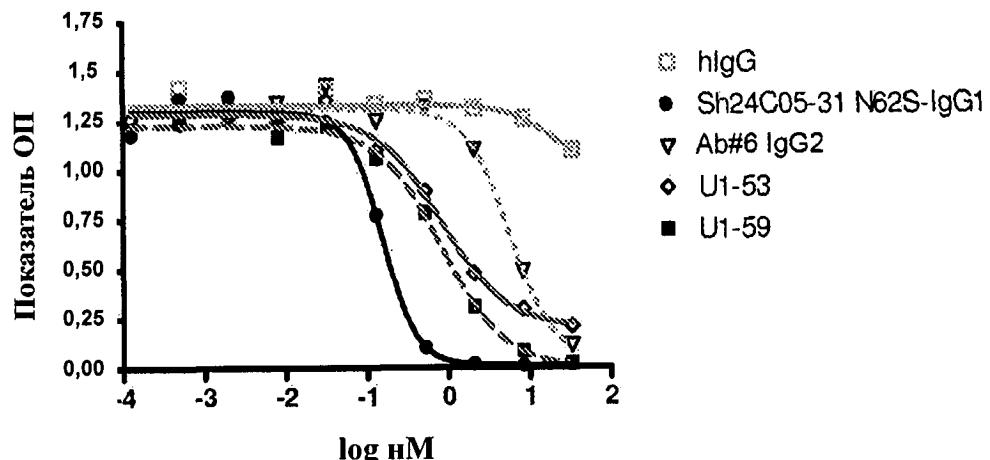
ФИГ. 18В

NRG-зависимый рост Her2/ErbB3 Baf клеток



ФИГ. 19А

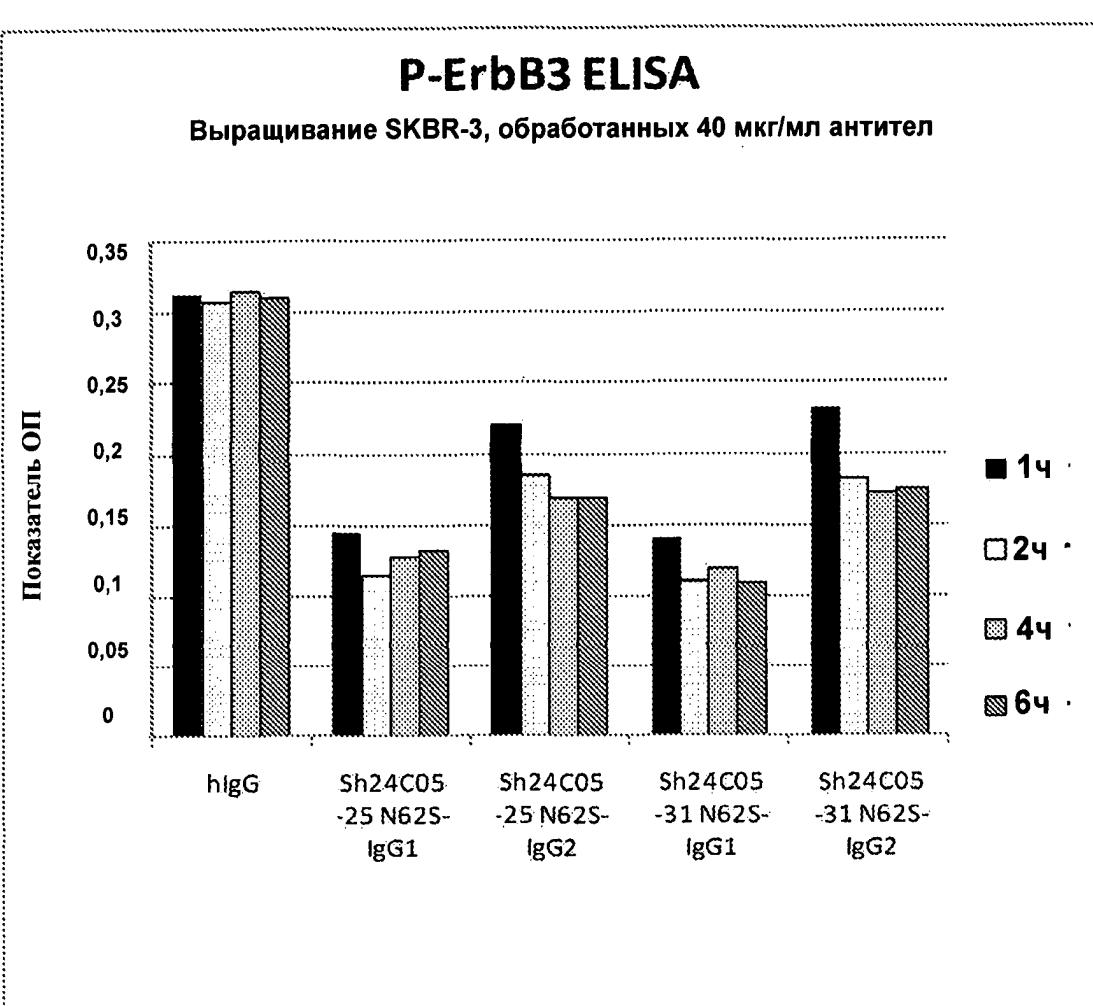
MTT_NRG1 индуцируемая пролиферация Her2/ErbB3-BaF/3 клеток



ФИГ. 19В

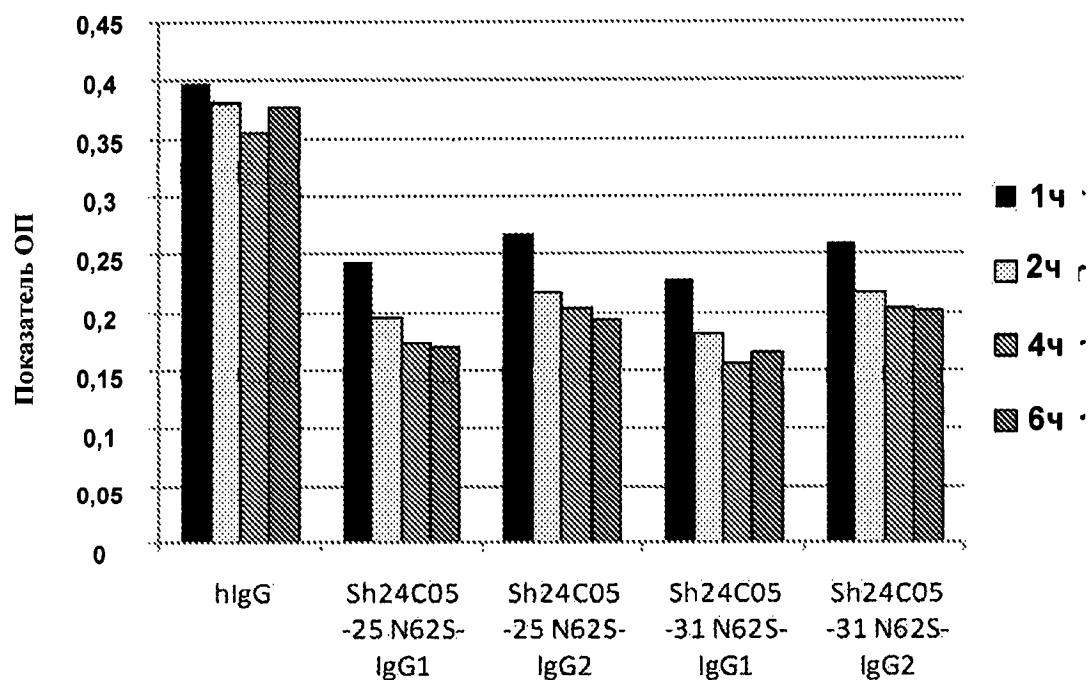
P-ErbB3 ELISA

Выращивание SKBR-3, обработанных 40 мкг/мл антител

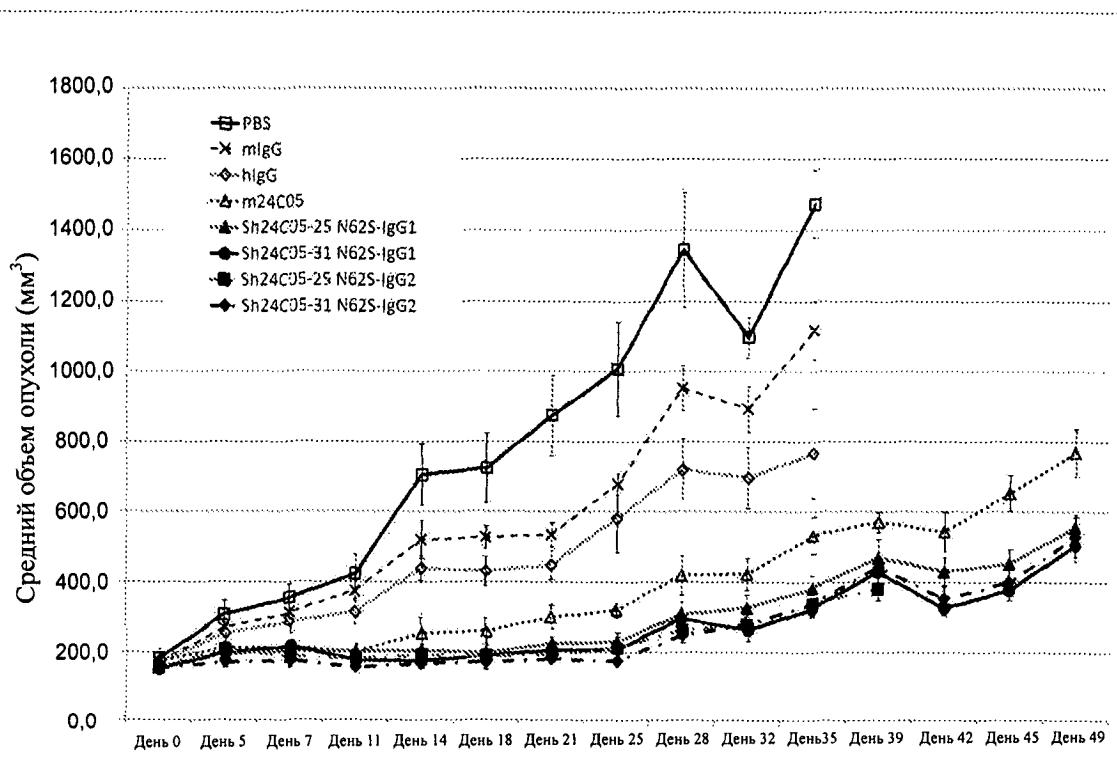


ФИГ. 20

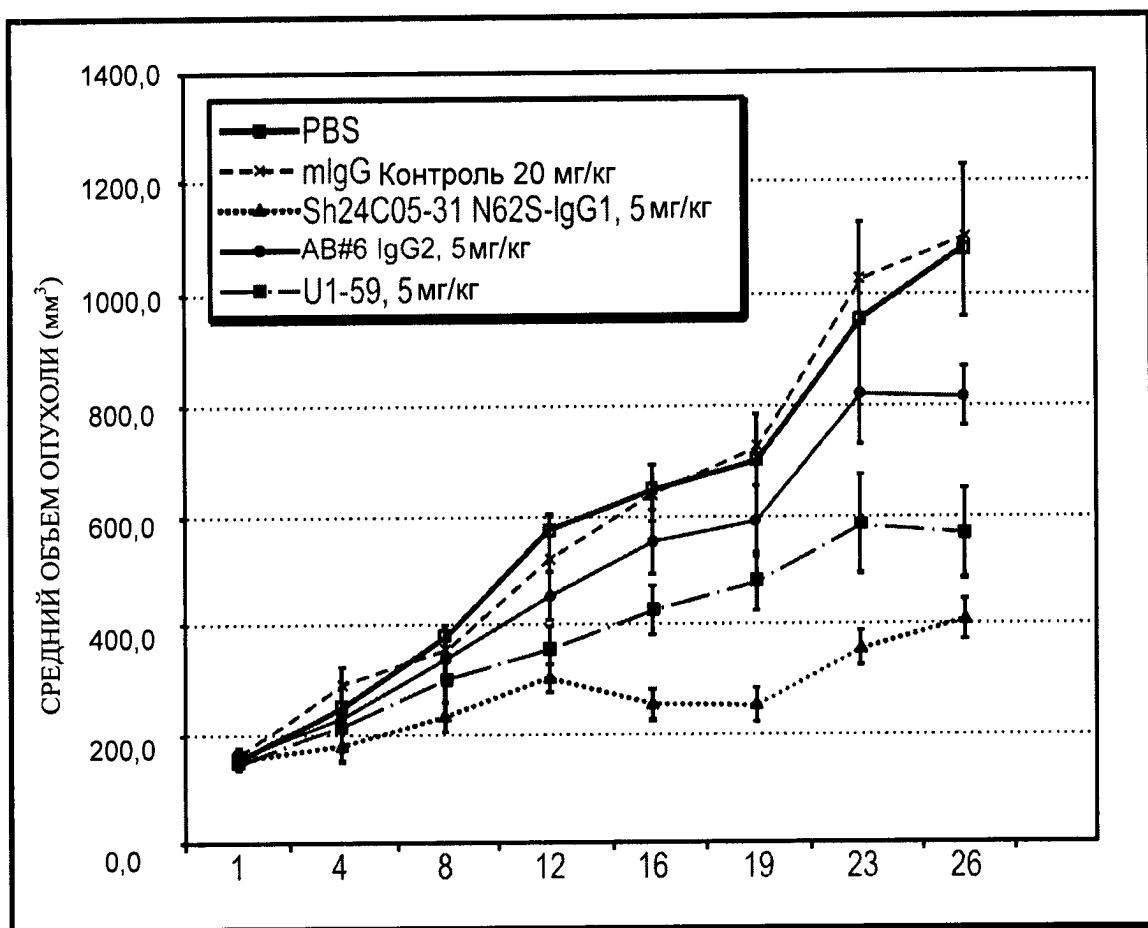
Общий ErbB3 ELISA
Выращивание SKBR-3, обработанных 40 мкг/мл антител



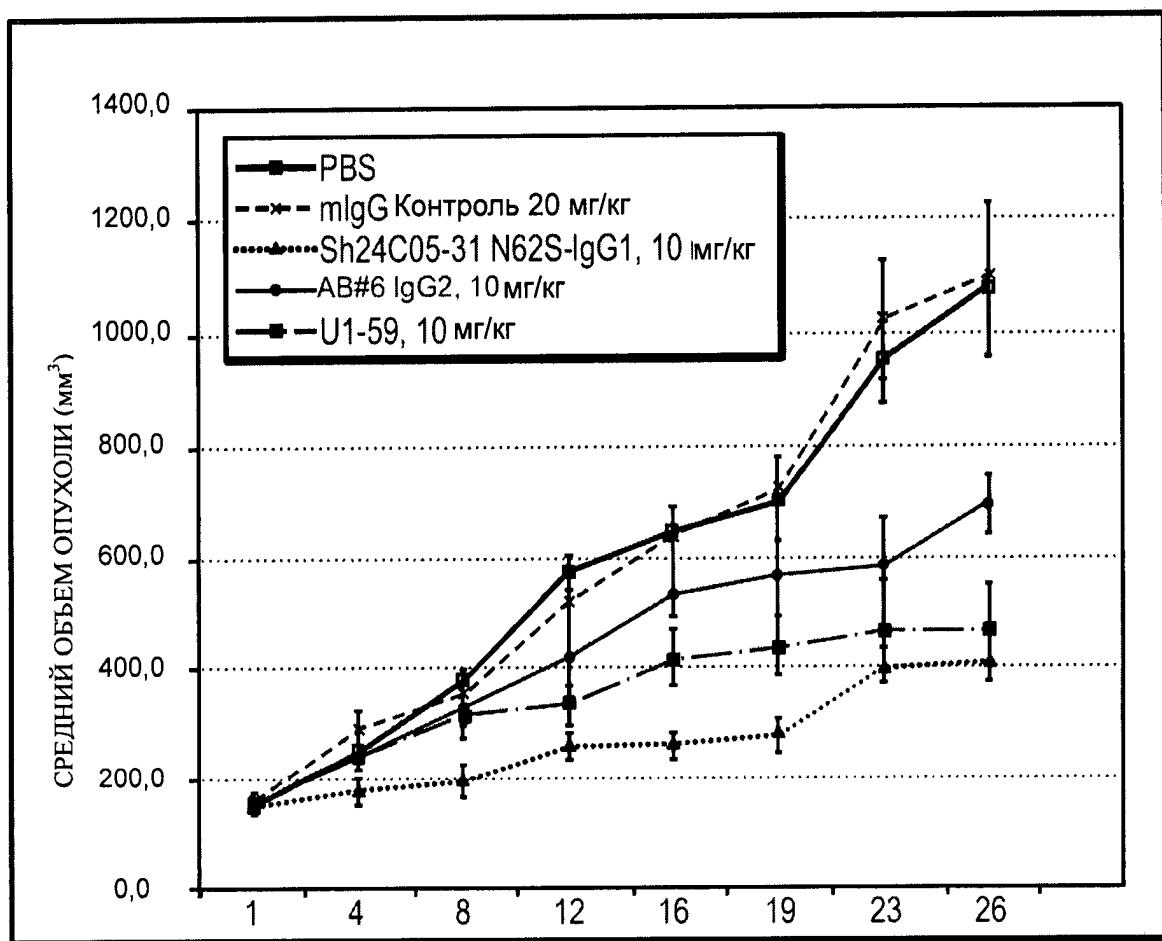
ФИГ. 21



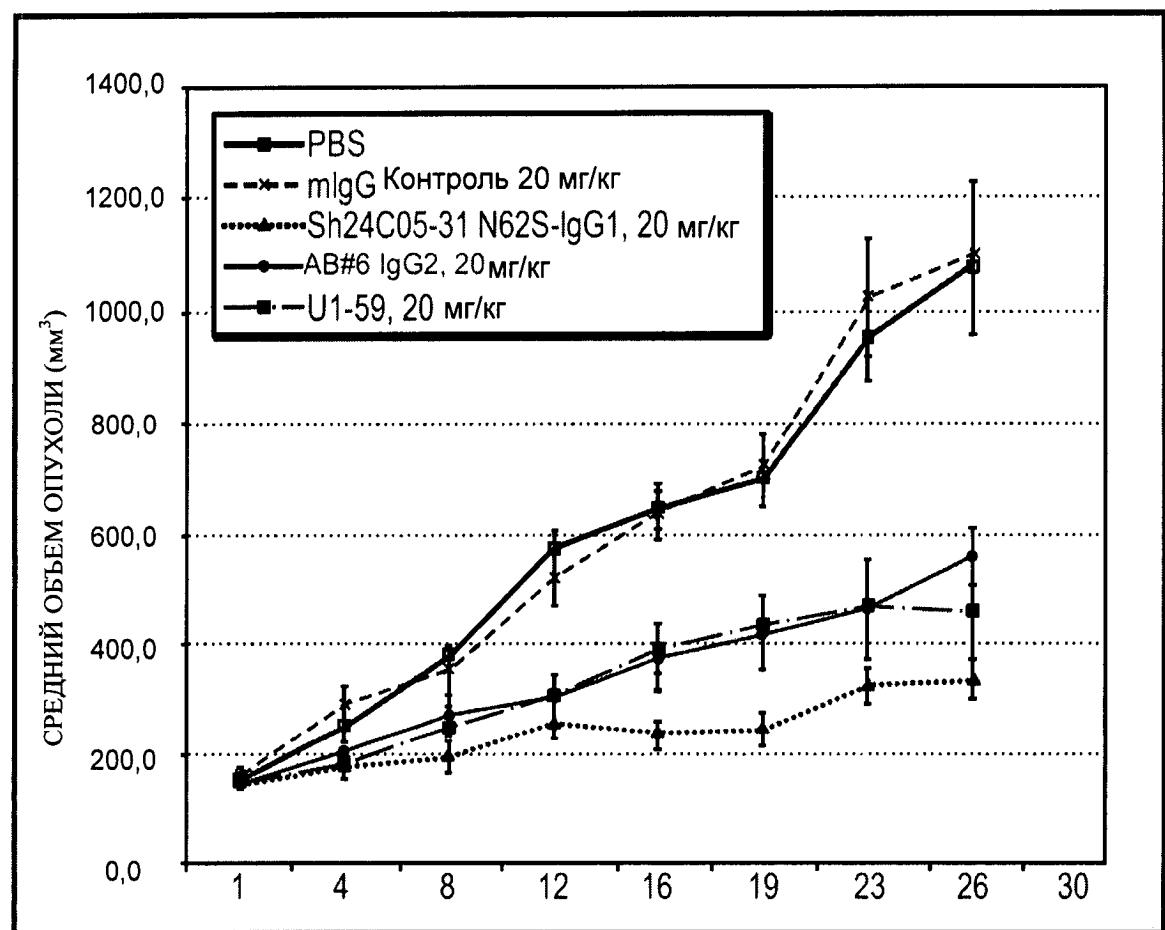
ФИГ. 22



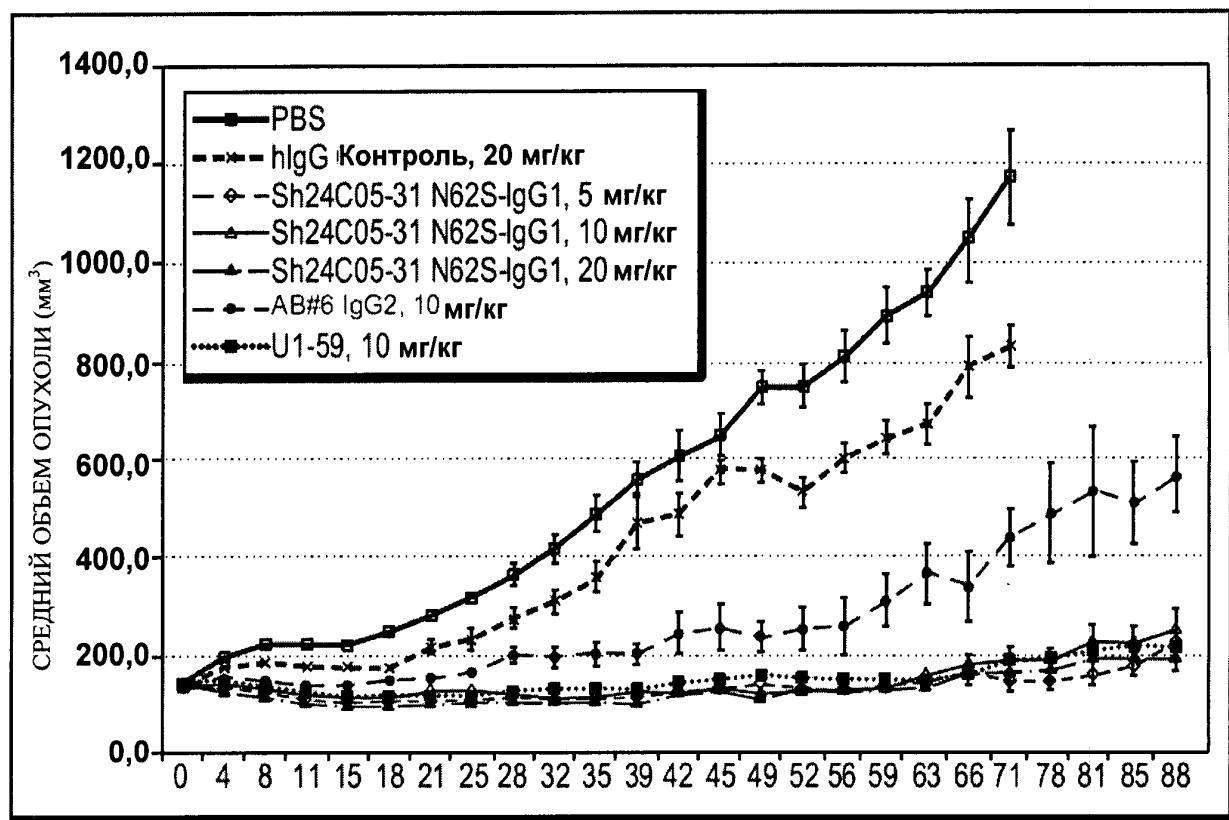
ФИГ. 23А



ФИГ. 23В



ФИГ. 23С



ФИГ. 24