



**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"

(72) Автор(ы):

ВЕНСАН Сильви (US),  
УИНСТОН Уильям 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)

(54) **АНТИТЕЛА К ЕгВ3**

(57) Реферат:

Изобретение относится к биотехнологии. Описано антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывает ЕгВ3 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,

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 ЕгВ3/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 FARMAS'JuTIKALZ, INK. (US)**

(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 ErbB3. 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.

## 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

[0003] HER3/c-ErbB3 (называемый в данном документе ErbB3) является членом семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). ErbB3 связывает нейрегулин/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/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) 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 единственным исключением из этого общего правила, т.е. Her2-ECD конститутивно 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 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 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 (PIK3), что приводит к активации пути выживания клеток, который контролируется осью PI3K/Akt. Конститутивная активация ErbB3 путем нерегулируемой 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).

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 нескольким 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 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 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 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 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*.

При введении пациенту-человеку с раком (или животной модели, такой как мышинной 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 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.

[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, 22A02 и 24C05. Аминокислотные последовательности для каждого антитела выравнены друг относительно друга, и гипервариабельные участки (CDR) (определение по Kabat), CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub> и CDR<sub>3</sub>, обозначены в рамках. Последовательности за пределами рамок представляют собой каркасные (FR) последовательности.

[0014] ФИГ.3 представляет собой схематическую диаграмму, показывающую последовательности CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub> и CDR<sub>3</sub> (определение по Kabat) для каждой из 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 CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub> и CDR<sub>3</sub> (определение по Kabat) обозначены в рамках. Последовательности за пределами рамок представляют собой

каркасные (FR) последовательности.

[0016] ФИГ.5 представляет собой схематическую диаграмму, показывающую последовательности CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub> и CDR<sub>3</sub> (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 (мышинный 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 (мышинный 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 CHO.

[0020] ФИГ.9 представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению анти-пролиферативной активности для антител отрицательного контроля IgG (мышинный 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 (мышинный 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 ( $\Delta$ ), 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 варибельной области тяжелой цепи 24C05 и полных варибельных 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 варибельной области тяжелой цепи выравнены друг относительно друга, и гиперварибельные участки (CDR) (определение по Kabat), CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub> и CDR<sub>3</sub>, обозначены в рамках. Последовательности за пределами рамок представляют собой каркасные (FR) последовательности.

15 [0027] ФИГ.16 представляет собой схематическую диаграмму, показывающую аминокислотные последовательности полной варибельной области легкой цепи 24C05 и полных варибельных 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 варибельной области легкой цепи выравнены друг относительно друга, и последовательности CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>  
20 и CDR<sub>3</sub> (определение по Kabat) обозначены в рамках. Последовательности за пределами рамок представляют собой каркасные (FR) последовательности.

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

[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 ( $\Delta$ ), Sh24C05-31 N62S-IgG1 ( $\bullet$ ) и Sh24C05-31 N62S-IgG2 ( $\circ$ ). ФИГ.18В  
30 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 ( $\diamond$ ) и U1-59 ( $\blacksquare$ ).

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

[0031] ФИГ.20 представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению активности ингибирования 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.

5 [0033] ФИГ.22 представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению активности ингибирования 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 (мышинные 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 (◇)).

[0034] ФИГ.23А представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению активности ингибирования 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) 15 (□), IgG мыши (x), Sh24C05-31 N62S IgG1 (▲), Ab#6 IgG2 (●) и U1-59 (■)).

[0035] ФИГ.23В представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению активности ингибирования 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) 20 (□), IgG мыши (x), Sh24C05-31 N62S IgG1 (▲), Ab#6 IgG2 (●) и U1-59 (■)).

[0036] ФИГ.23С представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению активности ингибирования 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) 25 (□), IgG мыши (x), Sh24C05-31 N62S IgG1 (▲), Ab#6 IgG2 (●) и U1-59 (■)).

[0037] ФИГ.24 представляет собой график, обобщающий результаты эксперимента по измерению активности ингибирования 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

[0038] Антитела к ErbB3, раскрытые в данном документе, основаны на антиген- 35 связывающих сайтах определенных моноклональных антител, отобранных за их способность нейтрализовать биологическую активность полипептидов ErbB3 человека. Антитела содержат последовательности CDR переменных областей иммуноглобулина, которые определяют связывающий сайт для ErbB3. В некоторых вариантах осуществления антитела предотвращают связывание ErbB3 с лигандом, например, NRG/ 40 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 ингибирования роста и/или пролиферации определенных раковых клеток и опухолей. Антитела можно разрабатывать так, чтобы минимизировать или устранить 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 антитело включает: (а) переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую структуру CDR<sub>H1</sub>-CDR<sub>H2</sub>-CDR<sub>H3</sub> и (b) переменную область легкой цепи иммуноглобулина, где переменная область тяжелой цепи и переменная область легкой цепи вместе определяют единый связывающий сайт для связывания ErbB3 человека. CDR<sub>m</sub> 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<sub>H2</sub> включает 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 (Sh24C05 Hv3-11 N62S), и CDR<sub>H3</sub> 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, 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 антитело содержит переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую CDR<sub>H1</sub>, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5 (04D01), CDR<sub>H2</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6 (04D01), и CDR<sub>H3</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7 (04D01).

[0042] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую CDR<sub>H1</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15 (09D03), CDR<sub>H2</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16 (09D03), и CDR<sub>H3</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17 (09D03).

[0043] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую CDR<sub>H1</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25 (11G01), CDR<sub>H2</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 (11G01), и CDR<sub>H3</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27 (11G01).

[0044] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую CDR<sub>H1</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34 (12A07), CDR<sub>H2</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35 (12A07), и CDR<sub>H3</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36 (12A07, 22A02).

[0045] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую CDR<sub>H1</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41 (18H02), CDR<sub>H2</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42 (18H02), и CDR<sub>H3</sub>, который

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

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

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

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

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

[0050] В определенных вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую CDR<sub>H1</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57 (24C05) или SEQ ID NO: 75 (24C05), CDR<sub>H2</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148 (Sh24C05 Hv3-11 N62S), и CDR<sub>H3</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59 (24C05).

[0051] Предпочтительно, последовательности CDR<sub>H1</sub>, CDR<sub>H2</sub> и CDR<sub>H3</sub> 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<sub>L1</sub>-CDR<sub>L2</sub>-CDR<sub>L3</sub>, и (b) 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<sub>L1</sub> содержит аминокислотную 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<sub>L2</sub> содержит аминокислотную последовательность, выбранную 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<sub>L3</sub> 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<sub>L1</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8 (04D01, 12A07, 22A02); CDR<sub>L2</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 (04D01, 11G01, 12A07, 22A02); и CDR<sub>L3</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10 (04D01, 12A07, 22A02).

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

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

[0056] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую: CDR<sub>L1</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44 (18H02); CDR<sub>L2</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45 (18H02); и CDR<sub>L3</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46 (18H02).

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

[0058] Предпочтительно, последовательности CDR<sub>L1</sub>, CDR<sub>L2</sub>, и CDR<sub>L3</sub> 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: (а) вариабельную область тяжелой цепи IgG, содержащую структуру CDR<sub>H1</sub>-CDR<sub>H2</sub>-CDR<sub>H3</sub> и (б) вариабельную область легкой цепи IgG, содержащую структуру CDR<sub>L1</sub>-CDR<sub>L2</sub>-CDR<sub>L3</sub>, где вариабельная область тяжелой цепи IgG и вариабельная область легкой цепи IgG совместно определяют единый связывающий сайт для связывания ErbB3 человека. CDR<sub>H1</sub> 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<sub>H2</sub> является аминокислотной последовательностью, 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<sub>H3</sub> 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<sub>L1</sub> 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<sub>b2</sub> 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<sub>L2</sub> 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).

5 [0069] 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: 168 (Sh24C05 Kv1-17).

10 [0070] В других вариантах осуществления антитело содержит (i) тяжелую цепь 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 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).

15 [0071] В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109 (04D01), и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную 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 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 IDNO: 123 (12A07).

[0075] В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125 (18H02), и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127 (18H02).

40 [0076] В другом варианте осуществления антитело содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129 (22A02), и легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную 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 последовательность SEQ ID NO: 135 (24C05).

45 [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

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).  
[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 "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 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')<sub>2</sub>, Fv, одноцепочечные антитела (например, ScFv), минитела и диатела. Примером химически конъюгированного антитела является антитело, конъюгированное с фрагментом-токсином.

[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 связями. Тяжелые цепи иммуноглобулина связаны межцепочечными дисульфидными связями. Легкая цепь состоит из одной вариабельной области (V<sub>L</sub> на ФИГ.1) и одной константной области (C<sub>L</sub> на ФИГ.1). Тяжелая цепь состоит из одной вариабельной области (V<sub>H</sub> на ФИГ.1) и по меньшей мере трех константных областей (CH<sub>1</sub>, CH<sub>2</sub> и CH<sub>3</sub> 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 области (FR). Три CDR, называемые CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub> и CDR<sub>3</sub>, способствуют связывающей специфичности антитела.

[0085] В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело, которое 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

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 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.

[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 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- $\beta$ 1. Например, антитела могут иметь  $IC_{50}$  (концентрация из расчета 50% максимального ингибирования) около 5 нМ, 2 нМ или меньше, при анализе с 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 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, кодирующим константную область, и последовательностям контроля экспрессии, для получения обычных конструкторов экспрессии генов, кодирующих требуемые антитела. Производство определенных генных конструкторов 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 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, 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 переменные 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, T<sub>tr</sub> или T<sub>ac</sub>, 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 данным 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 полностью или частично константную область, что позволяет экспрессировать, полностью или частично, тяжелую и/или легкую цепи. В некоторых вариантах осуществления один вектор экспрессии содержит переменные области и тяжелых и легких цепей, которые требуется экспрессировать.

[0094] Генный конструкт можно вводить в эукариотические клетки-хозяева с использованием обычных методик. Клетки-хозяева экспрессируют V<sub>L</sub>- или V<sub>H</sub>-фрагменты, V<sub>L</sub>-V<sub>H</sub>-гетеродимеры, V<sub>H</sub>-V<sub>L</sub> или V<sub>L</sub>-V<sub>H</sub> 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 трансфицируют одним вектором, экспрессирующим полипептид, экспрессирующий полностью или частично тяжелую цепь (например, переменную область тяжелой цепи) или легкую цепь (например, переменную область легкой цепи). В других вариантах осуществления клетку-хозяина трансфицируют одним вектором, кодирующим (а) полипептид, содержащий переменную область тяжелой цепи и полипептид, содержащий переменную область легкой цепи, или (b) всю тяжелую цепь иммуноглобулина и всю легкую цепь иммуноглобулина. В еще одних вариантах осуществления клетку-хозяина котрансфицируют более чем одним вектором экспрессии (например, один вектор экспрессии экспрессирует полипептид, включающий полностью или частично тяжелую цепь или переменную область тяжелой цепи, а другой вектор экспрессии экспрессирует полипептид, включающий полностью или частично, легкую цепь или переменную область легкой цепи).

[0095] Способ получения полипептида, содержащего переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина, или полипептида, содержащего переменную область легкой цепи иммуноглобулина, может включать выращивание клетки-хозяина, трансфицированной вектором экспрессии, при условиях, которые допускают экспрессию полипептида, содержащего переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина, или полипептида, содержащего переменную область легкой цепи иммуноглобулина. Полипептид, содержащий переменную 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 обеих цепей. Интактное антитело (или антиген-связывающий фрагмент) можно собирать и очищать с помощью методов, хорошо известных в данной области, например, белка А, 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

- [0097] Способы уменьшения или исключения антигенности антител и фрагментов антител известны в уровне техники. Если антитела следует вводить человеку, антитела  
20 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.

- [0098] В одном из подходов гуманизации создаются химерные белки, в которых  
25 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).

- [0100] В подходе, известном как пересадка CDR, CDR вариабельных областей легкой  
30 и тяжелой цепей пересаживают в каркасы от другого вида. Например, мышинные 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; Verhoeyen et al. (1988)  
40 *science* 239: 1534-1536 и Winter (1998) *FEBS lett* 430: 92-94.

- [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-  
45 1125.

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

PROT. ENGINEER 9: 895-904 и патент США №6072035 (Hardman). В подходе облицовки/изменения поверхности поверхностно 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).

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

[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.

[0105] Другим подходом для модифицирования 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.

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

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

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

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')<sub>2</sub> 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).

[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

[0109] Антитела, раскрытые 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 ингибировать 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 ингибирования связывания ErbB3 человека с лигандом ErbB3, например, нейрегулином/херегулином, особенно NRG $\beta$ 1/NRG1- $\beta$ 1/NRG $\beta$ 1/HRG $\beta$ 1 и NRG $\alpha$ 1/NRG1- $\alpha$ 1/NRG $\alpha$ 1/HRG $\alpha$ 1. Антитело можно применять в способе

10 для ингибирования 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) ингибирование заболевания, то есть, купирование его развития, и (b) 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

35 варьировать в зависимости от таких факторов, как путь введения, размер дозировки и 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 лиофилизированным 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 буферы, 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

уровне техники.

[0115] Фармацевтические композиции, содержащие антитела, раскрытые 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 введения. Примерами путей введения являются внутривенное (в/в), внутривенное, ингаляционное, трансдермальное, местное, трансмукозальное и ректальное введение. Предпочтительным способом введения моноклональных антител является в/в инфузия. Применимые композиции можно получать способами, хорошо известными в фармацевтической области. Например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (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 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, Парсиппани, Нью-Джерси) 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.

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

#### ПРИМЕРЫ

[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 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 А), так и с расщепленным rhErbB3, поперечно сшитым с его лигандом, рекомбинантным доменом NRG1- $\beta$ 1/HRG1- $\beta$ 1-EGF человека (R&D Systems, № по кат. 396-HB) (иммунизация В).

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 их связывания с ErbB3 человека, сверхэкспрессированного в клетках CHO (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.

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.

[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

[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.

[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 для 5' RACE.

[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'cgactggagcagcaggacactga 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'СТААТАСГАСТКАСТАТАГГГГААГСАГТГГТАКААСГАГАТ 3' (SEQ ID NO: 137) и 5'СТААТАСГАСТКАСТАТАГГГГА 3' (SEQ ID NO: 138).

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'GCCAGTGGATAGACAGATGGGGGTGTCTG 3' (SEQ ID NO: 140). Последовательности IgG2b амплифицировали или с 5'AGGACAGGGGTTGATTGTTGA 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'CTCATTCCTGTTGAAGCTCTTGACAAT 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 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-a (Invitrogen) посредством стандартных методик молекулярной биологии. Плазмидную ДНК, изолированную из трансформированных бактериальных клонов, секвенировали с использованием M13 прямого (5'GTAAAACGACGGCCAGT 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 варибельной области. Последовательности анализировали с использованием программного обеспечения Vector NTI (Invitrogen) и программного обеспечения IMG/V-Quest для идентификации и подтверждения последовательностей варибельной области.

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

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

1 caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgaggg ctgggacttc agtgaagttg  
61 tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agccactggg tgcactgggt gaagcagagg  
121 cctggacaag gccttgagtg gatcgagtg cttgatcctt ctgattttta tagtaactac  
181 aatcaaaaact tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcctac  
241 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcgggtct attactgtgc acgaggccta  
301 ctatccgggg actatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca

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

1 qvqlqpdae lvrpgtsvkl sckasgytft shwlhwvkqr pgqglewigv ldpsdfysny  
61 ngnfkgkatl tvdtssstay mqlsslted savyycargl lsqdyamdyw ggtsvtvss

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

1 gatgttttga tgacccaaat tccactctcc ctgcctgtca gtcttgagga tcaagcctcc  
61 atctcttgca gatctagtc gagcattgta catagtaatg gaaacaccta ttagaatgg  
121 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag tccctgatct acaaagtttc taaccgattt  
181 tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc  
241 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaagggtc atatgttccg  
301 tggacgttgc gtggaggcac caagctggaa atcaaa

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

1 dvlmtqipls lpvslgdqas iscrssqsiv hsngntylew ylkpgqspk sliykvsnr  
 61 sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfggsyvp wtfgggtkle ik

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

5 1 cagggttactc taaaagagtc tggccctggg atattgcggc cctcccagac cctcagtcctg  
 61 acttggttctt tctctgggtt ttcactgagc acttttggtt tgagtgtagg ctggattcgt  
 121 cagccttcag ggaagggtct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgataagtac  
 181 tataaccag cccttaagag tcggctcaca atctccaagg atacctcaa aaaccaggta  
 10 241 ttcctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaata  
 301 ggggcggacg cccttccttt tgactactgg ggccaaggca ccactctcac agtctcctca

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

15 1 qvtlkesgpg ilrpsqtlsl tcsfsgfsls tfglsvgwir qpsgkglewl ahiwdddky  
 61 ynpalksrlt iskdtsknqv flkianvda dtatyycari gadalpfdyw gggttltvss

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

20 1 gatattgtgt tgactcagac tgcacctct gtacctgtca ctctggaga gtcagtatcc  
 61 atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg  
 121 ttcctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctctgatata atcggtatgc caaccttgcc  
 181 tcaggagtcc cagacagggt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc  
 25 241 agtagagtgg aggctgagga tgtgggtggt tattactgta tgcaacatct agaatacct  
 301 ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaa

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

30 1 divltqtaps vpvtggesvs iscrssksll hsngntylyw flqrpqgspq lliyrmsnla  
 61 sgvpdrfsgs gsgtaftlri srveaedvgv yycmqhley ftfgsgtkle ik

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

35 1 cagggttcagc tgcaacagtc tgacgctgag ttggtgaaac ctggagcttc agtgaagata  
 61 tcctgcaagg tttctggcta caccttcact gaccatatta ttcactggat gaagcagagg  
 121 cctgaacagg gcctggaatg gattggatat atttacccta gagatgggta tattaagtac  
 181 aatgagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac  
 40 241 atgcagggtca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aaggggttac  
 301 tattatgcta tggactactg ggggtcaagga acctcagtca cgtctctctc a

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

45 1 qvqlqgsdae lvkpgasvki sckvsgytft dhiihwmkqr pegglewigy iypdgyiky  
 61 nekfkgkatl tadkssstay mqvnsltsed savyfcargy yyandywg tsvtvss

[0136] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область

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

1 gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc  
 61 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtattg gaaacaccta tttagaatgg  
 121 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt  
 181 tctgggggtcc cagagagggt cagtggcagt ggatcagggg cagatttcac actcaagatc  
 241 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttcca  
 301 ttcacgttcg gctcggggac 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 yycfqgshvp ftfgsgtkle ik

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

1 cagggtccaac tgctgcagcc tggggctgag ctgggtgaggc ctgggacttc agtgaagttg  
 61 tcctgcaaga cttctggcta caccttctcc agctactgga tgcactgggt aaagcagagg  
 121 cctggacaag gccttgagtg gatcggaatg attgatcctt ctgatgttta tactaactac  
 181 aatccaaagt tcaagggcaa ggccacattg actggttgaca catcctccag cacagcctac  
 241 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagaaactac  
 301 tctgggggact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctca

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

1 qvqlqpgae lvrpgtsvkl scktsgytfs sywmhvwkqr pgqglewigm idpsdvytny  
 61 npkfkkatl tvdtssstay mqlssltsed savyucarny sgdywgggtt ltvss

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

1 gatgttttga tgacccaaat tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc  
 61 atctcttgta gatctagtca gagcattgtc catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg  
 121 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt  
 181 tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcagggg cagatttcac actcaagatc  
 241 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc atatgttccg  
 301 tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa

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

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

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

1 cagatccagt tggtagagtc tggacctgaa ctgaagaagc ctggagaggc agtcaagatc  
 61 tcctgcaagt cttctgggta taccttcaca acctatggaa tgagctgggt gaaacaggct  
 121 ccaggaaggg ctttaaagtg gatgggctgg ataaacacct actctggagt gccaacatat  
 181 gctgatgact tcaagggacg gtttgacctc tctttggaat cctctgccag cactgcctat  
 241 ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aagagggagg  
 301 gatgggtacc aagtggcctg gtttgcttac tggggccaag ggacgctggg cactgtctct  
 361 gca

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

1 qiqqlvqsgpe lkkpgeavki sckssgytft tygmswvkqa pgralkwmgw intysgvpty  
 61 addfkgrfaf slessastay lqinnlkned tatyfcargr dgyqvawfay wqggtlvtvs

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

1 gaaacaactg tgaccagtc tccagcatcc ctgtccatgg ctataggaga taaagtcacc  
 61 atcagatgca taaccagcac tgatattgat gatgatatga actgggtcca gcagaagcca  
 121 ggggaacctc ctaagctcct tatttcagaa ggcaatactc ttcgtcctgg agtcccatcc  
 181 cgattctccg gcagtggcta tggtagagat tttattttta caattgaaaa catgctctct  
 241 gaagatgttg cagattacta ctgtttgcaa agtgataact tgccgtacac gtccggaggg  
 301 gggaccaagc tggaaataaa a

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

1 ettvvtqspas lsmaigdkvt ircitstdid ddmwfqqkp gepkllise gntlrrpgvps  
 61 rfsqsgygtgdt fiftienmls edvadyyclq sdlrpytfgg gtleik

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

1 caggccaac tgcagcagcc tggggctgag ctgggtgaggc ctgggacttc agtgaagttg  
 61 tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc aactactgga tgactgggt aaagcagagg  
 121 cctggacaag gccttgagtg gatcggaatg attgatcctt ctgatagtta tactaactac  
 181 aatccaaagt tcaagggtaa ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcctac  
 241 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcgtctt attactgtgc aagaaactac  
 301 tctgggggact actgggggcca aggcaccact ctacagttct cctca

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

1 qvqlqpggae lvrpgtsvkl sckasgytft nywmhvwkqr pggglewigm idpsdsytmy  
 61 nprfkqkatl tvdtssstay mqlssltted savvycarny sgdywgggtt ltvs

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

1 gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttgagga tcaagcctcc  
 61 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg  
 121 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt  
 5 181 tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc  
 241 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattattgct ttcaagggtc atatgttccg  
 301 tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaaa

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

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsngntylew ylqkpgqspk lliykvsnr  
 61 sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfggsyvp wtfgggtkle ik

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

1 gaggtgcagc tgggtggaatc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc  
 61 tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactatgcca tgtcttgggt tcgccagact  
 121 ccggaaaaaga ggctggagtg ggctcgcaacc attagtgatg gtggtactta cacctactat  
 20 181 ccagacaatg taaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caacctgtac  
 241 ctgcaaatga gccatctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagagaatgg  
 301 ggtgattacg acggatttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctctcg

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

1 evqlvesggg lvkpggslkl scaasgftfs dyamswvrrt pekrlewat isdggytyty  
 61 pdnvkgrfti srdnaknly lqmshlk sed tamyycarew gdydgfdywg qgttlvtss

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

1 gacatccaga tgacccagtc tccatctctc ttatctgcct ctctgggaga aagagtcagt  
 61 ctcaattgtc gggcaagtca ggaaattagt ggttacttaa gctggcttca gcagaaacca  
 121 gatggaacta ttaaaccgct gatctacgcc gcatccactt tagattctgg tgtcccaaaa  
 35 181 aggttcagtg gcagtaggtc tgggtcagat tattctctca ccatcggcag ccttgagtct  
 241 gaagatcttg cagactatta ctgtctacaa tatgatagtt atccgtacac gttcggaggg  
 301 gggaccaagc tggaaataaa a

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

1 diqmtqspss lsaslgervs ltcrasqeis gylswlqqkp dgtikrliya astldsgvpk  
 61 rfsgrsrsgsd ysltigsles edladyyclq ydsypytfsg gtleik

[0154] Последовательности аминокислот, определяющие варибельные 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. CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub> и CDR<sub>3</sub> (определение по  
 Kabat) обозначены рамками. На ФИГ.3 показано выравнивание отдельных

последовательностей CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub> и CDR<sub>3</sub> для каждого антитела.

[0155] Последовательности аминокислот, определяющие вариабельные области легкой цепи иммуноглобулина для антител в примере 1, выравниваются на ФИГ.4. Аминотерминальные сигнальные пептидные последовательности (для правильной экспрессии/секреции) не показаны. CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub> и CDR<sub>3</sub> обозначены рамками. На ФИГ.5 показано выравнивание отдельных последовательностей CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub> и CDR<sub>3</sub> 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 <sub>1</sub> тяжелой цепи 04D01                                  |
| 6           | CDR <sub>2</sub> тяжелой цепи 04D01                                  |
| 7           | CDR <sub>3</sub> тяжелой цепи 04D01                                  |
| 8           | CDR <sub>1</sub> легкой (каппа) цепи 04D01                           |
| 9           | CDR <sub>2</sub> легкой (каппа) цепи 04D01                           |
| 10          | CDR <sub>3</sub> 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 <sub>1</sub> тяжелой цепи 09D03                                  |
| 16          | CDR <sub>2</sub> тяжелой цепи 09D03                                  |
| 17          | CDR <sub>3</sub> тяжелой цепи 09D03                                  |
| 18          | CDR <sub>1</sub> легкой (каппа) цепи 09D03                           |
| 19          | 09D03 CDR <sub>2</sub> легкой (каппа) цепи                           |
| 20          | CDR <sub>3</sub> 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 <sub>1</sub> тяжелой цепи 11G01                                  |
| 26          | CDR <sub>2</sub> тяжелой цепи 11G01                                  |
| 27          | CDR <sub>3</sub> тяжелой цепи 11G01                                  |
| 28          | CDR <sub>1</sub> легкой (каппа) цепи 11G01                           |
| 29          | CDR <sub>2</sub> легкой (каппа) цепи 11G01                           |

| Таблица 1 (Прод.) |  |
|-------------------|--|
| SEQ. ID NO.       | Нуклеиновая кислота или белок  |
| 29                | CDR <sub>3</sub> 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 <sub>1</sub> тяжелой цепи 12A07                                  |
| 35                | CDR <sub>2</sub> тяжелой цепи 12A07                                  |
| 36                | CDR <sub>3</sub> тяжелой цепи 12A07                                  |

|    |   |
|----|---|
| 8  | CDR <sub>1</sub> легкой (каппа) цепи 12A07                          |
| 9  | CDR <sub>2</sub> легкой (каппа) цепи 12A07                          |
| 10 | CDR <sub>3</sub> легкой (каппа) цепи 12A07                          |
| 37 | Варибельная область тяжелой цепи 18H02 - нуклеиновая кислота        |
| 38 | Варибельная область тяжелой цепи 18H02 - белок                      |
| 39 | Варибельная область легкой (каппа) цепи 18H02 - нуклеиновая кислота |
| 40 | Варибельная область легкой (каппа) цепи 18H02 - белок               |
| 41 | CDR <sub>1</sub> тяжелой цепи 18H02                                 |
| 42 | CDR <sub>2</sub> тяжелой цепи 18H02                                 |
| 43 | CDR <sub>3</sub> тяжелой цепи 18H02                                 |
| 44 | CDR <sub>1</sub> легкой (каппа) цепи 18H02                          |
| 45 | CDR <sub>2</sub> легкой (каппа) цепи 18H02                          |
| 46 | CDR <sub>3</sub> легкой (каппа) цепи 18H02                          |
| 47 | Варибельная область тяжелой цепи 22A02 - нуклеиновая кислота        |
| 48 | Варибельная область тяжелой цепи 22A02 - белок                      |
| 49 | Варибельная область легкой (каппа) цепи 22A02 - нуклеиновая кислота |
| 50 | Варибельная область легкой (каппа) цепи 22A02 - белок               |
| 51 | CDR <sub>1</sub> тяжелой цепи 22A02                                 |
| 52 | CDR <sub>2</sub> тяжелой цепи 22A02                                 |
| 36 | CDR <sub>3</sub> тяжелой цепи 22A02                                 |
| 8  | CDR <sub>1</sub> легкой (каппа) цепи 22A02                          |
| 9  | CDR <sub>2</sub> легкой (каппа) цепи 22A02                          |

|                   |   |
|-------------------|---|
| Таблица 1 (Прод.) |   |
| SEQ. ID NO.       | Нуклеиновая кислота или белок                                       |
| 10                | CDR <sub>3</sub> легкой (каппа) цепи 22A02                          |
| 53                | Варибельная область тяжелой цепи 24C05 - нуклеиновая кислота        |
| 54                | Варибельная область тяжелой цепи 24C05 - белок                      |
| 55                | Варибельная область легкой (каппа) цепи 24C05 - нуклеиновая кислота |
| 56                | Варибельная область легкой (каппа) цепи 24C05 - белок               |
| 57                | CDR <sub>1</sub> тяжелой цепи 24C05                                 |
| 58                | CDR <sub>2</sub> тяжелой цепи 24C05                                 |
| 59                | CDR <sub>3</sub> тяжелой цепи 24C05                                 |
| 60                | CDR <sub>1</sub> легкой (каппа) цепи 24C05                          |
| 61                | CDR <sub>2</sub> легкой (каппа) цепи 24C05                          |
| 62                | CDR <sub>3</sub> 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 <sub>1</sub>        | CDR <sub>2</sub>                  | CDR <sub>3</sub>             |
| 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     | DHIIIH (SEQ ID NO: 25)  | YIYPRDGYIKYNEKFKG (SEQ ID NO: 26) | GYYYAMDY (SEQ ID NO: 27)     |
| 12A07     | SYWMH (SEQ ID NO: 34)   | MIDPSDVYTNYNPKFKG (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) |
| 22A02     | NYWMH (SEQ ID NO: 51)   | MIDPSDSYTNYNPKFKG (SEQ ID NO: 52) | NYSGDY (SEQ ID NO: 36)       |

Таблица 2 (Прод.)

| Kabat   |                            |                                   |                               |
|---------|----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
|         | CDR <sub>1</sub>           | CDR <sub>2</sub>                  | CDR <sub>3</sub>              |
| 24C05   | DYAMS (SEQ ID NO: 57)      | TISDGGTYTYYPDNVKG (SEQ ID NO: 58) | EWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 59)    |
| Chothia |                            |                                   |                               |
|         | CDR <sub>1</sub>           | CDR <sub>2</sub>                  | CDR <sub>3</sub>              |
| 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)             | IGADALPFYD (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)            | GRDGYQVAWFAY (SEQ ID NO: 43)  |
| 22A02   | GYTFTNY (SEQ ID NO: 73)    | DPSDSY (SEQ ID NO: 74)            | NYSGDY (SEQ ID NO: 36)        |
| 24C05   | GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)    | SDGGTY (SEQ ID NO: 76)            | EWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 59)    |
| IMGT    |                            |                                   |                               |
|         | CDR <sub>1</sub>           | CDR <sub>2</sub>                  | CDR <sub>3</sub>              |
| 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)           | ARIGADALPFYD (SEQ ID NO: 82)  |
| 11G01   | GYTFTDHI (SEQ ID NO: 83)   | IYPRDGYI (SEQ ID NO: 84)          | ARGYYAMDY (SEQ ID NO: 85)     |
| 12A07   | GYTFSSYW (SEQ ID NO: 86)   | IDPSDVT (SEQ ID NO: 87)           | ARNYSGDY (SEQ ID NO: 88)      |

Таблица 2 (Прод.)

| IMGT  |                          |                          |                                |
|-------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|
|       | CDR <sub>1</sub>         | CDR <sub>2</sub>         | CDR <sub>3</sub>               |
| 18H02 | GYTFTTYG (SEQ ID NO: 89) | INTYSGVP (SEQ ID NO: 90) | ARGRDGYQVAWFAY (SEQ ID NO: 91) |
| 22A02 | GYTFTNYW (SEQ ID NO: 92) | IDPSDYSY (SEQ ID NO: 93) | ARNYSGDY (SEQ ID NO: 88)       |
| 24C05 | GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94) | ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95) | AREWGDYDGFYD (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 <sub>1</sub>                 | CDR <sub>2</sub>        | CDR <sub>3</sub>          |
| 04D01         | RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 8)  | KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)  | FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10) |
| 09D03         | RSSKSLHSNGNTYLY (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)  | FQGSHPFT (SEQ ID NO: 29)  |
| 12A07         | RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 8)  | KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)  | FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10) |
| 18H02         | ITSTDIDDDMN (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         | RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60)      | AASTLDS (SEQ ID NO: 61) | LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62) |

Таблица 3 (Прод.)

| IMGT  |                             |                  |                           |
|-------|-----------------------------|------------------|---------------------------|
|       | CDR <sub>1</sub>            | CDR <sub>2</sub> | CDR <sub>3</sub>          |
| 04D01 | QSIVHSNGNTY (SEQ ID NO: 97) | KVS              | FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10) |
| 09D03 | KSLHSNGNTY (SEQ ID NO: 98)  | RMS              | MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 20) |
| 11G01 | QSIVHSNGNTY (SEQ ID NO: 99) | KVS              | FQGSHPFT (SEQ ID NO: 29)  |
| 12A07 | QSIVHSNGNTY (SEQ ID NO: 97) | KVS              | FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10) |
| 18H02 | TDIDDD (SEQ ID NO: 100)     | EGN              | LQSDNLPYT (SEQ ID NO: 46) |
| 22A02 | QSIVHSNGNTY (SEQ ID NO: 97) | KVS              | FQGSYVPWT (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

последовательность легкой каппа-цепи мыши.

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

```

1 gccaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac
61 tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc
121 tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac
181 ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag ccagaccgtc
241 acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg
301 gattgtgggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc
361 ccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttggtg
421 gtagacatca gcaaggatga tcccaggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag
481 gtgcacacag ctgagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc
541 agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc
601 aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg
661 aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc
721 agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg
781 aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct
841 tacttctgtc acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc
901 acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac
961 tctcctggta aa

```

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

```

1 akttppsryp lapgsaaqtn smvtlgclvk gyfpepvtvt wnsqslssgv htfpavlqsd
61 lytlsssvtv psstwpsqtv tcnvahpass tkvdkkivpr dcgckpcict vpevssvfif
121 ppkpkdvtli tltpkvtcvv vdiskddpev qfswfvddve vhtaqtqpre eqfnstfrsv
181 selpimhqdw lngkefkcrv nsaaftpaple ktisktkgrp kapqvytipp pkeqmakdkv
241 sltcmtdff peditvewq ngqpaenykn tqpimtdtgs yfvysklnvq ksnweagntf
301 tcsvlheglh nhhtekslsh spgk

```

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

```

1 gccaaaacaa ccccccatc agtctatcca ctggcccctg ggtgtggaga tacaactggt
61 tcctctgtga ctctgggatg cctggtcaag ggctacttcc ctgagtcagt gactgtgact
121 tggaactctg gatccctgtc cagcagtggtg cacaccttcc cagctctcct gcagtctgga
181 ctctacacta tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggccaag tcagaccgtc
241 acctgcagcg ttgctcacc agccagcagc accacgggtg acaaaaaaact tgagcccagc
301 gggcccattt caacaatcaa ccctgtcct ccatgcaagg agtgtcacia atgcccagct

```

361 cctaacctcg aggggtggacc atccgtcttc atcttccctc caaatatcaa ggatgtactc  
 421 atgatctccc tgacacccaa ggtcacgtgt gtgggtgggtg atgtgagcga ggatgaccca  
 481 gacgtccaga tcagctgggtt tgtgaacaac gtggaagtac acacagctca gacacaaacc  
 5 541 catagagagg attacaacag tactatccgg gtgggtcagca cctcccccat ccagcaccag  
 601 gactggatga gtggcaagga gttcaaagtc aagggtcaaca acaaagacct cccatcacc  
 661 atcgagagaa ccatctcaaa aattaaaggg ctagtcagag ctccacaagt atacatcttg  
 721 ccgccaccag cagagcagtt gtccaggaaa gatgtcagtc tcacttgcct ggctcgtgggc  
 10 781 ttcaaccctg gagacatcag tgtggagtgg accagcaatg ggcatacaga ggagaactac  
 841 aaggacaccg caccagtcct agactctgac ggttcttact tcatatatag caagctcaat  
 901 atgaaaacaa gcaagtggga gaaaacagat tccttctcat gcaacgtgag acacgagggg  
 961 ctgaaaaatt actacctgaa gaagaccatc tcccgggtctc cgggtaaa

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

1 akttppsryp lapgcgdtg ssvtlgclvk gyfpevsvt wnsqslsssv htfpallqsg  
 61 lytmsssvtv psstwpsqtv tcsvahpass ttvdkkleps gpistinpcp pckechkcpa  
 121 pnleggpsvf ifppnikdvl misltpkvtc vvdvseddp dvqiswfvnn vevhtaqtqt  
 20 181 hredynstir vvstlpihq dwmsgkefk kvnnkdlps iertiskikg lvrappvyil  
 241 pppaeqlsrk dvsltlclvg fnpgdisvew tsnghteeny kdtapvldsd gsyfiyskln  
 301 mktskwektd sfscnvrheg lknyylkkti srspgk

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

1 cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc tccccaccat ccagtgagca 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 ggasvvcfln nfyprdinvk wkidgserqn gvlnswtdqd  
 61 skdstysmss tltltkdeye rhnsytceat hktstspivk sfnrnec

40 [0167] Следующие последовательности представляют действительные или предполагаемые последовательности полной длины тяжелой и легкой цепи (т.е. содержащие последовательности как переменной, 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 аминокислотном конце последовательностей белка. Последовательности переменной области могут быть лигированы с последовательностями другой
 45 константной области для получения активных тяжелых и легких цепей IgG полной длины.

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

## область IgG1) 04D01 (SEQ ID NO: 108)

1 atgggatgga gctgtatcat tgtcctcttg gtatcaacag ctacaggtgt ccactcccag  
 61 gtccaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc  
 5 121 tgcaaggctt ctggctacac cttcaccagc cactggttgc actgggtgaa gcagaggcct  
 181 ggacaaggcc ttgagtggat cggagtgcct gatccttctg atttttatag taactacaat  
 241 caaaacttca agggcaaggc cacattgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg  
 301 cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcacg aggcctacta  
 10 361 tccggggact atgctatgga ctactggggg caaggaacct cagtcaccgt ctccctcagcc  
 421 aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gccctggat ctgctgccc aactaactcc  
 481 atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc tatttccctg agccagtgc agtgacctgg  
 541 aactctggat ccctgtccag cgggtgtgac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc  
 15 601 tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcact ggcccagcca gaccgtcacc  
 661 tgcaacgttg cccaccggc cagcagcacc aagggtggaca agaaaattgt gcccagggat  
 721 tgtggttgta agccttgcac atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc  
 781 ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta  
 841 gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggg ttgtagatga tgtggagggtg  
 20 901 cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt  
 961 gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaag caggggtcaac  
 1021 agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag  
 1081 gctccacagg tgtacaccat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt  
 25 1141 ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat  
 1201 gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac  
 1261 ttctgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc  
 1321 tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct  
 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 vrpqtsvklc cksagytfts hwlhwvkqrp  
 61 gqglewigvl dpsdfysnyn qnfkgkatlt vdtssstaym qlssltseeds avyycargll  
 121 sgdyamdywg qgtsvtvssa kttppsvypl apgsaaqtns mvtlgclvkg yfpepvtvtw  
 181 nsgslssgvh tfpavlqsdI ytlsssvtvp sstwpsqvtv cnvahpasst kvdkkivprd  
 40 241 cgckpcictv pevssvfifp pkpkdvltit ltpkvtevvv diskddpevq fswfvdddev  
 301 htaqtqpree qfnstfrsvs elpimhqdwI ngkefkcrvn saafpapie k tisktkgrpk  
 361 apqvvtippk keqmakdkvs ltcmitdffp editviewqwn gqpaenyknt qpimdtgdsy  
 421 fvysklvqk 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 cagcagtgat  
 61 gttttgatga cccaaattcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc  
 121 tcttgcagat ctagtcagag cattgtacat agtaatggaa acacctatctt agaatggtag  
 181 ctgcagaaac caggccagtc tccaaagtcc ctgatctaca aagtttctaa ccgattttct  
 241 ggggtccag acagggttcag tggcagtgga tcagggacag atttcacact caagatcagc  
 301 agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tactgctttc aaggttcata tgttccgtgg  
 361 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc  
 421 atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg  
 481 aacaacttct accccagaga catcaatgtc aagtggaga ttgatggcag tgaacgacaa  
 541 aatggtgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc  
 601 agcaccctca cattgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc  
 661 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt

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

1 mklpvrlvl mfwipasssd vlmtqiplsl pvsldqasi scrssqsivh sngntylewy  
 61 lqkpggspks liykvsnrfs gvpdrfsgsg sgtdftlkis rveaedlgvy ycfqgsyvpw  
 121 tfgggtklei kradaaptvs ifppsseqlt sggasvvcfl nnfyprdinw kwkidgserq  
 181 ngvlinswtdq dskdstysms stltltkdey erhnsytcea thktstspiv ksfnrnec

[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 ctgcatatgt cctgtcccag  
 61 gttactctaa aagagtctgg ccctgggata ttgcggccct ccagaccct cagtctgact  
 121 tggtctttct ctgggttttc actgagcact tttggtttga gtgtaggctg gattcgtcag  
 181 ccttcaggga aggggtctgga gtggctggca cacatttggt gggatgatga taagtactat

241 aacccagccc ttaagagtcg gtcacaatc tccaaggata cctccaaaaa ccaggtattc  
 301 ctcaagatcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaataggg  
 361 gcggacgccc ttccttttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctcagcc  
 5 421 aaaacaacac ccccatcagt ctatccactg gccctgggt gtggagatac aactggttcc  
 481 tccgtgacct ctgggtgcct ggtcaagggg tacttccctg agccagtgc tgtgacttgg  
 541 aactctggat ccctgtccag cagtgtgcac accttcccag ctctcctgca gtctggactc  
 601 tacactatga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggccaagtca gaccgtcacc  
 10 661 tgcagcgttg ctacccagc cagcagcacc acggtggaca aaaaacttga gcccagcggg  
 721 cccatttcaa caatcaaccc ctgtcctcca tgcaaggagt gtcacaaatg cccagctcct  
 781 aacctcgagg gtggaccatc cgtcttcac ttcctccaa atatcaagga tgtactcatg  
 841 atctccctga cacccaaggt cacgtgtgtg gtgggtggatg tgagcgagga tgaccagac  
 15 901 gtccagatca gctggtttgt gaacaacgtg gaagtacaca cagctcagac acaaaccat  
 961 agagaggatt acaacagtac tatccgggtg gtcagcacc tccccatcca gcaccaggac  
 1021 tggatgagtg gcaaggagtt caaatgcaag gtgaacaaca aagacctccc atcacccatc  
 1081 gagagaacca tctcaaaaat taaagggcta gtcagagctc cacaagtata cactttgccg  
 1141 ccaccagcag agcagttgtc caggaaagat gtcagctctc cttgcctggg cgtgggcttc  
 20 1201 aaccctggag acatcagtg gtggtggacc agcaatgggc atacagagga gaactacaag  
 1261 gacaccgcac cagttcttga ctctgacggt tcttacttca tatatagcaa gctcaatatg  
 1321 aaaacaagca agtgggagaa aacagattcc ttctcatgca acgtgagaca cgagggtctg  
 1381 aaaaattact acctgaagaa gaccatctcc cggtctccgg 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 mgrltssfl1 livpayvlsq vtlkesgpgi lrpsqtlslt csfsgfslst fglsvgwirq  
 30 61 psgkglewla hiwdddkyy npalksrkti skdtsknqvf lkianvtdad tatyycarig  
 121 adalpfdywg qgttlvtssa kttpsvypl apgcgdtts svtsvglvkg yfpepvtvtw  
 181 nsgslsssvh tfpallqsgl ytmsssvtp sstwpstvt csvahpasst tvdkklepsg  
 241 pistinpcpp ckechkcpap nleggpsvfi fppnikdvlm isltpkvte vvdvseddpd  
 301 vqiswfvnnv evhtaqtqth redynstirv vstlpiqhqd wmsgkefkck vnnkdldspi  
 35 361 ertiskikgl vrapqvylp ppaeqlsrkd vsltclvvgf npgdisvewt snghteenyk  
 421 dtapvltdsg syfiysklm ktskwektds fscnvrhegl knyylkktis rspgk

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

1 atgaggtgcc tagctgagtt cctggggctg cttgtgctct ggatccctgg agccattggg  
 61 gatattgtgt tgactcagac tgcaccctct gtacctgtca ctctggaga gtcagtatcc  
 121 atctcctgca ggtctagtaa gactctctg catagtaatg gcaaacctta cttgtattgg  
 181 ttctcgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctctgatat atcggatgtc caaccttggc  
 45 241 tcaggagtcc cagacaggtt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc  
 301 agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatactct

361 ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaacggg ctgatgctgc accaactgta  
 421 tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc  
 481 ttgaacaact tctaccccag agacatcaat gtcaagtggg agattgatgg cagtgaacga  
 5 541 caaaatgggtg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg  
 601 agcagcacc ctcacattgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag  
 661 gccactcaca agacatcaac ttcacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgt

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

1 mrclaeiflgl lvlwipgaig divltqtaps vpvtpgesvs iscrssksll hsnngntylyw  
 61 flqrpqgspq lliyrmsnla sgvpdrfsgs gsgtaftlri srveadvgv yycmqhleyr  
 121 ftfgsgtkle ikradaaptv sifppsseq l tsggasvvcf lnnfyprdin vkwkidgser  
 15 181 qngvlnswtd qdskdstysm sstltltkde yerhnsytce athktstspi vksfnrnc

[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 tctcttcttc ctgtcagtaa ctacaggtgt ccactcccag  
 61 gttcagctgc aacagtctga cgctgagttg gtgaaacctg gagcttcagt gaagatatcc  
 121 tgcaagggttt ctggctacac cttcactgac catattatct actggatgaa gcagaggcct  
 181 gaacagggcc tgggaatggat tggatatatt tatectagag atggttatat taagtacaat  
 25 241 gagaagttca agggcaaggc cacattgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg  
 301 cagggtcaaca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt tctgtgcaag gggttactat  
 361 tatgctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctcagc caaaacgaca  
 421 ccccatctg tctatccact ggcccctgga tctgctgccc aaactaactc catgggtgacc  
 481 ctgggatgcc tgggtcaagg ctatttccct gagccagtga cagtgcctg gaactctgga  
 30 541 tccctgtcca gcggtgtgca caccttccca gctgtcctgc agtctgacct ctacactctg  
 601 agcagctcag tgactgtccc ctccagcacc tggcccagcc agaccgtcac ctgcaacggt  
 661 gccacccgg ccagcagcac caagggtggac aagaaaattg tgcccaggga ttgtgggtgt  
 721 aagccttgca tatgtacagt cccagaagta tcatctgtct tcatcttccc cccaaagccc  
 35 781 aaggatgtgc tcaccattac tctgactcct aaggtcacgt gtgttggtgt agacatcagc  
 841 aaggatgatc ccgaggtcca gttcagctgg tttgtagatg atgtggaggt gcacacagct  
 901 cagacgcaac cccgggagga gcagttcaac agcactttcc gctcagtcag tgaacttccc  
 961 atcatgcacc aggactggct caatggcaag gagttcaa at gcaggggtcaa cagtgcagct  
 40 1021 ttccctgccc ccatcgagaa aaccatctcc aaaaccaaag gcagaccgaa ggctccacag  
 1081 gtgtacacca ttccacctcc caaggagcag atggccaagg ataaagtcag tctgacctgc  
 1141 atgataacag acttcttccc tgaagacatt actgtggagt ggcagtgga tgggcagcca  
 1201 gcggagaact acaagaacac tcagcccatc atggacacag atggctctta cttcgtctac  
 45 1261 agcaagctca atgtgcagaa gagcaactgg gaggcaggaa atactttcac ctgctctgtg  
 1321 ttacatgagg gcctgcasaa ccaccatact gagaagagcc tctccactc tctggtaaa

[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 vqlqqsdael vkpgasvkis ckvsgytftd hiihwmkqrp  
 61 eqglewigyi yprdgyikyn ekfkgkatlt adkssstaym qvnsltseas avyfcargyy  
 121 yamdywgqgt svtvssaktt ppsvyplapg saaqtmsmvt lgclvkgyfp epvtvtwnsg  
 181 slssgvhtfp avlqsdlytl sssvtvpsst wpsqvtvcnv ahpasstkvd kkivprdcgc  
 241 kpcictvpev ssvfifppkp kdvltitltlp kvtecvvdis kddpevqfsw fvddvevhta  
 301 qtqpreeqfn stfrsvselp imhqdwlngk efkcrvnsaa fpapiektis ktkgrpkapq  
 361 vytipppeq makdkvsltc mitdffpedi tvewqwnqgp aenykntqpi mtdtdgsyfvv  
 421 sklnvqksnw eagntftcsv lheglhnhht ekslshspgk

[0178] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая последовательность легкой цепи полной длины (вариабельную область каппа-цепи и константную область)

11G01 (SEQ ID NO: 118)

1 atgaagttgc ctgttaggct gttgggtgctg atgttctgga ttcttgcttc cagaagtgat  
 61 gttttgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc  
 121 tcttgagatg ctatgcagag cattgtacat agtattggaa acacctatctt agaatggtag  
 181 ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa ccgattttct  
 241 ggggtccag agagggttcag tggcagtgga tcagggacag atttcacact caagatcagc  
 301 agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tactgctttc aagggttcaca tgttccattc  
 361 acgttcggct cggggacaaa gttggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc  
 421 atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg  
 481 aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgggaaga ttgatggcag tgaacgacaa  
 541 aatggcgctcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc  
 601 agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc  
 661 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt

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

1 mklpvrllvl mfwipasrsd vlmtqtplsl pvsigdqasi scrssqsivh signtylewy  
 61 lqkpgqspkl liykvsnrfs gvperfsqsg sgtdfstkis rveaedlgvy ycfqgshvpf  
 121 tfgsgtklei kradaaptvs ifppsseqlt sggasvvcfl nnfypkdinv kwkidgserq  
 181 ngvlnswtdq dskdstysms stltltkdey erhnsytcea thktstspiv ksfnrnc

[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 tgtcctcttg gtatcaacag ctacatgtgt ccaactcccag  
 61 gtccaactgc tgcagcctgg ggctgagctg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc  
 121 tgcaagactt ctggctacac cttctccagc tactggatgc actgggtaaa gcagaggcct  
 5 181 ggacaaggcc ttgagtggat cggaatgatt gatccttctg atgtttatac taactacaat  
 241 ccaaagttca agggcaaggc cacattgact gttgacacat cctccagcac agcctacatg  
 301 cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aaactactct  
 361 ggggactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct cagccaaaac gacacccccca  
 10 421 tctgtctatc cactggcccc tggatctgct gccc aaacta actccatggt gaccttggga  
 481 tgcttggtca agggctatct ccctgagcca gtgacagtga cctggaactc tggatccctg  
 541 tccagcggtg tgcacacctt cccagctgtc ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc  
 601 tcagtgactg tccccctccag cacctggccc agccagaccg tcacctgcaa cgttgcccac  
 15 661 ccggccagca gcaccaagggt ggacaagaaa attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct  
 721 tgcatatgta cagtcccaga agtatcatct gtcttcatct tccccccaaa gcccaggat  
 781 gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat  
 841 gatcccgagg tccagttcag ctggtttgta gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg  
 901 caaccccgagg aggagcagtt caacagcact ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg  
 20 961 caccaggact ggctcaatgg caaggagttc aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct  
 1021 gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc aaaggcagac cgaaggctcc acagggtgtac  
 1081 accattccac ctcccaagga gcagatggcc aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata  
 1141 acagacttct tccctgaaga cattactgtg gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag  
 25 1201 aactacaaga aactcagcc catcatggac acagatggct cttacttcgt ctacagcaag  
 1261 ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggga ggaaataact tcacctgctc tgtgttacat  
 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 vqllqpael vrpqtsvklc cktsgytfss ywmhvwkqrp  
 61 gggglewigmi dpsdvynyn pkfkgkatlt vdtssstaym qlssltseas avyyarnys  
 121 gdywgggttl tvssakttpp svyplapgsa aqtnsmvtlg clvkgypfep vtvtwnsgsl  
 35 181 ssgvhtfpav lqsdllytlss svtvpsstwp sqvtvcnvah passtkvdck ivprdcgckp  
 241 cictvpevss vfifppkpkd vltitltpkv tcvvvdiskd dpevqfswfv ddvevhtaqt  
 301 qpreeqfnst frsvselpim hqdwlngkef kcrvnsaaaf apiektiskt kgrpkapqvy  
 361 tipppkeqma kdkvsltcmi tdfpeditv ewqwnqgpa nykntqpimd tdgsyfvysk  
 40 421 lnvqksnwea gntftcslh eglhnhhtek slshspgk

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

1 atgaagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttctgcttc cagcagtgat  
 45 61 gttttgatga cccaaattcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc



121 tcttgtagat ctagtcagag cattgtccat agtaatggaa acacctattht agaatgggtac  
 181 ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa ccgattttct  
 241 ggggtcccag acagggttcag tggcagtgga tcaggggacag atttcacact caagatcagc  
 5 301 agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tactgctttc aagggtcata tgttccgtgg  
 361 acgttcgggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc  
 421 atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg  
 481 aacaacttct accccagaga catcaatgtc aagtgggaaga ttgatggcag tgaacgacaa  
 10 541 aatgggtgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc  
 601 agcaccctca cattgaccaa ggacgagtat 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  
 15 ID NO: 123)

1 mklpvrllvl mfwipasssd vlmtqiplsl pvslgdqasi scrssqsivh sngntylewy  
 61 lqkpgqspkl liykvsnrfs gvpdrfsgsg sgtdfthkis rveaedlgvy ycfqgsyvpw  
 121 tfgggtklei kradaaptvs ifppsseqlt sggasvvcfl nnfyprdinw kwkidgserq  
 20 181 ngvlmswdq 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 atgggttggtc tgtggaactt gctattcctg atggcagctg cccaaagtgc ccaagcacag  
 25 61 atccagttgg tacagtctgg acctgaactg aagaagcctg gagaggcagt caagatctcc  
 121 tgcaagtctt ctgggtatac cttcacaaac tatggaatga gctgggtgaa acaggctcca  
 181 ggaagggctt taaagtggat gggctggata aacacctact ctggagtgc aacatatgct  
 241 gatgacttca agggacgggt tgccttctct ttggaatcct ctgccagcac tgcctatttg  
 30 301 cagatcaaca acctcaaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgcaag agggagggat  
 361 gggttaccag tggcctgggt tgcctactgg ggccaaggga cgctgggtcac tgtctctgca  
 421 gccaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggccctct gatctgctgc ccaaactaac  
 481 tccatgggtga cctggggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgcac  
 35 541 tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac  
 601 ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggccag ccagaccgtc  
 661 acctgcaacg ttgccacccc ggccagcagc accaagggtg acaagaaaat tgtgccagg  
 721 gattgtgggt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc  
 40 781 ccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgtgtgtg  
 841 gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag  
 901 gtgcacacag ctccagcga accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc  
 961 agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttaa atgcagggtc  
 1021 aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg  
 45 1081 aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc  
 1141 agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtggt

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

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

1 mgwlwnllfl maaagsaqaq iqlvgsgpel kkpgeavkis ckssgytftt ygmswvkqap  
 61 gralkwmgi ntysgvptya ddfkgrfafs lessastayl qinnlknedt atyfcargrd  
 121 gyqvawfayw gggtlvtvsa akttppsvyp lapgsaaqtn smvtlgclvk gyfpepvtvt  
 181 wnsghlssgv htfpavlqsd lytlsssvtv psstwpsqtv tcnvahpass tkvdkkiivr  
 241 dgcgkpcict vpevssvfif ppkpkdvlti tltpkvtcvv vdiskddpev qfswfvddve  
 301 vhtaqtqpre eqfnstfrsv selpimhqdw lngkefkcrv nsaafpapie ktisktkgrp  
 361 kapqvytipp pkegmakdkv sltcmtdff peditvewqw ngqpaenykn tqpimtdggs  
 421 yfvysklnvq ksnweagntf tcsvlheglh nhhtekslsh spgk

[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 cctcagtcctt cttctcctct gtgtctctga ttctagggca  
 61 gaaacaactg tgaccagtc tccagcatcc ctgtccatgg ctataggaga taaagtcacc  
 121 atcagatgca taaccagcac tgatattgat gatgatatga actgggtcca gcagaagcca  
 181 ggggaacctc ctaagctcct tatttcagaa ggcaatactc ttcgtcctgg agtcccatcc  
 241 cgattctccg gcagtggcta tggtagatgat tttatatttta caattgaaaa catgctctct  
 301 gaagatggtg cagattacta ctgtttgcaa agtgataact tgccgtacac gttcggaggg  
 361 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca  
 421 tccagtgaagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac  
 481 cccagagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tgggtgcctg  
 541 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcaca  
 601 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca  
 661 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag

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

1 mfslalllsl lllcvdsra ettvqtspas lsmaigdkvt ircitstdid ddmnwfqgkp  
 61 gepkllise gntlrpgvps rfsgsgygtf fiftienmls edvadyyclq sdnlpvtfgg  
 121 gtleikrad aaptvsifpp sseqltsgga svvcflnnfy prdinvkwki dgserqngvl  
 181 nswtdqgskd stysmsstlt ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn rne

[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 tgtcctcttg gtatcaacag ctacaggtgt ccaactcccag  
 61 gtccaactgc agcagcctgg ggctgagctg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc  
 121 tgcaaggctt ctggctacac cttcaccaac tactggatgc actgggtaaa gcagaggcct  
 5 181 ggacaaggcc ttgagtggat cggaatgatt gatccttctg atagttatac taactacaat  
 241 ccaaagttca agggtaaggc cacattgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg  
 301 cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aaactactct  
 361 ggggactact gggggccaagg caccactctc acagtctcct cagccaaaac gacaccccca  
 10 421 tctgtctatc cactggcccc tggatctgct gcccaaacta actccatggg gaccctggga  
 481 tgcctggtca agggctatct ccctgagcca gtgacagtga cctggaactc tggatccctg  
 541 tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc  
 601 tcagtgactg tcccctccag cacctggccc agccagaccg tcacctgcaa cgttgcccac  
 15 661 ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa attgtgcca gggattgtgg ttgtaagcct  
 721 tgcatatgta cagtcccaga agtatcatct gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat  
 781 gtgctcacca ttactctgac tcctaaggctc acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat  
 841 gatcccgagg tccagttcag ctggtttgta gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg  
 901 caaccccggg aggagcagtt caacagcact ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg  
 20 961 caccaggact ggctcaatgg caaggagttc aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct  
 1021 gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac  
 1081 accattccac ctcccaagga gcagatggcc aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata  
 1141 acagacttct tccctgaaga cattactgtg gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag  
 25 1201 aactacaaga aactcagcc catcatggac acagatggct cttacttcgt ctacagcaag  
 1261 ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca ggaaataactt 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 mgwsciiavl vstatgvhsq vqlqppgael vrpgtsvkls ckasgytftn ywmhvwkqrp  
 61 gqglewigmi dpsdsytnyn pkfkgkatlt vdtssstaym qlssltseas avyycarnys  
 121 gdywgggttl tvssaktthp svyplapgsa aqtnsmvtlg clvkgyfpep vtvwnsgsl  
 35 181 ssgvhtfpav lqsdlytlss svtvpsstwp sqvtcnavh passtkvdck ivprdcgckp  
 241 cictvpevss vfifppkpkd vltitltpkv tcvvvdiskd dpevqfswfv dddevhtaqt  
 301 qpreeqfnst frsvselpim hqdwlngkef kcrvnsaafp apiektiskt kgrpkapqvy  
 361 tipppkeqma kdkvsltcmi tdffpeditv ewqwnqppae nykntqpimd tdgsyfvysk  
 40 421 lnvqksnwea gntftcslvh eglhnhhtek slshspgk

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

45

1 atgaagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttcctgcttc cagcagtgat  
 61 gttttgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc  
 121 tcttgagat ctagtacagag cattgtacat agtaatggaa acacctatctt agaatggtag  
 5 181 ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa ccgattttct  
 241 ggggtccag acaggttcag tggcagtgga tcagggacag atttcacact caagatcagc  
 301 agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tattgctttc aagggtcata tgttccgtgg  
 361 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc  
 10 421 atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg  
 481 aacaacttct accccagaga catcaatgctc aagtgggaaga ttgatggcag tgaacgacaa  
 541 aatgggtgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc  
 601 agcaccctca cattgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc  
 15 661 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca 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 vlmtqtplsl pvslgdqasi scrssqsihv sngntylewy  
 61 lqkpgqspkl liykvsnrfs gvpdrfsgsg sgtdftlkis rveaedlgvy ycfqgsyvpw  
 121 tfgggklei kradaaptvs ifppsseqlt sggasvvcfl nnfyprdinw kwkidgserq  
 181 ngvlinswdq 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 gtccttgtct taaaagggtgt ccagtgtgag  
 61 gtgcagctgg tggaatctgg gggaggctta gtgaagcctg gaggggtccct gaaactctcc  
 30 121 tgtgcagcct ctggattcac ttctcagtgac tatgccatgt cttgggttcg ccagactccg  
 181 gaaaagagggc tggagtgggt cgcaaccatt agtgatgggtg gtacttacac ctactatcca  
 241 gacaatgtaa agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacaa cctgtacctg  
 301 caaatgagcc atctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag agaatgggggt  
 35 361 gattacgacg gatttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctcggccaaa  
 421 acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccacaa taactccatg  
 481 gtgaccctgg gatgcctggg caagggctat ttccctgagc cagtgcagct gacctggaac  
 541 tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac  
 40 601 actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc agcacctggc ccagccagac cgtcacctgc  
 661 aacgttgccc acccgccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggtattgt  
 721 gggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca  
 781 aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac  
 45 841 atcagcaagg atgatccga ggtccagttc agctgggttg tagatgatgt ggaggtgcac  
 901 acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa

961 cttcccatca tgcaccagga ctggetcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt  
 1021 gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct  
 1081 ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg  
 5 1141 acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg  
 1201 cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc  
 1261 gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac 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)

1 mnfglslmfl vlvlgvqce vqlvesgggl vkpggslkls caasgftfsd yamswvrqtp  
 15 61 ekrlewwati sdggytytyp dnvkgrftis rdnaknnlyl qmshlksedt amyycarewg  
 121 dydgfdywgq gttltvssak ttpsvypla pgsaaqtnsm vtlgclvkgy fpepvtvtwn  
 181 sgslssgvht fpavlgdly tlsssvtvp stwpsqvtvc nvahpasstk vdkkivprdc  
 241 gckpcictvp evssvfifpp kpkdvltitl tpkvctvvvd iskddpevqf swfvddvevh  
 20 301 taqtqpreeq fnstfrsvse lpimhqdwln gkefkcrvns aafpapiekt isktkgrpka  
 361 pqvytipppk eqmakdkvsl tcmtdffpe ditviewqwnq gpaenykntq pimtdgtsyf  
 421 vysklnvqks nweagntftc svlheglhnh 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 ggggttcctgc tcacgttttt ggcttcttgt tgctctgggt tccaggtacc  
 61 agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccttat ctgcctctct gggagaaaga  
 121 gtcagtctca cttgtcgggc aagtcaggaa attagtgggt acttaagctg gcttcagcag  
 30 181 aaaccagatg gaactattaa acgcctgac tacgccgcat ccactttaga ttctgggtgc  
 241 ccaaaaagggt tcagtggcag taggtctggg tcagattatt ctctcaccat cggcagcctt  
 301 gagtctgaag atcttgca ga ctattactgt ctacaatatg atagttatcc gtacacgttc  
 361 ggaggggggga ccaagctgga aataaaacgg gctgatgctg caccaactgt atccatcttc  
 35 421 ccaccatcca gtgagcagtt aacatctgga ggtgcctcag tcgtgtgctt cttgaacaac  
 481 ttctacccca gagacatcaa tgtcaagtgg aagattgatg gcagtgaacg acaaaatggg  
 541 gtcctgaaca gttggactga tcaggacagc aaagacagca cctacagcat gagcagcacc  
 601 ctacacattga ccaaggacga gtatgaacga cataacagct atacctgtga ggccactcac  
 40 661 aagacatcaa cttcacccat tgtcaagagc ttcaacagga atgagtgt

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

1 mdmrpahlvf gflllwfpgt rcdiqmtqsp ssllsaslgerv sltcrasge isgyllswlqq  
 45 61 kpdgtikrli yaastldsgv pkrfsgsrsg sdysltigsl esedladyyc lqydsypytff  
 121 gggtkleikr adaaptvsif ppsseqltsg gasvvcflnn fyprdinvw kidgserqng

181 vlmswdqds kdstysmsst ltltkdeyer 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.

| Таблица 4  |  |
|------------|--|
| SEQ ID NO. | Нуклеиновая кислота или белок                                      |
| 108        | Тяжелая переменная 04D01 + константная IgG1 - нуклеиновая кислота  |
| 109        | Тяжелая переменная 04D01 + константная IgG1 - белок                |
| 110        | Каппа переменная 04D01 + константная - нуклеиновая кислота         |
| 111        | Каппа переменная 04D01 + константная - белок                       |
| 112        | Тяжелая переменная 09D03 + константная IgG2b - нуклеиновая кислота |
| 113        | Тяжелая переменная 09D03 + константная IgG2b - белок               |
| 114        | Каппа переменная 09D03 + константная - нуклеиновая кислота         |

| Табл. 4 (прод.) |   |
|-----------------|---|
| SEQ ID NO.      | Нуклеиновая кислота или белок                                     |
| 115             | Каппа переменная 09D03 + константная - белок                      |
| 116             | Тяжелая переменная 11G01 + константная IgG1 - нуклеиновая кислота |
| 117             | Тяжелая переменная 11G01 + константная IgG1 - белок               |
| 118             | Каппа переменная 11G01 + константная - нуклеиновая кислота        |
| 119             | Каппа переменная 11G01 + константная - белок                      |
| 120             | Тяжелая переменная 12A07 + константная IgG1 - нуклеиновая кислота |
| 121             | Тяжелая переменная 12A07 + константная IgG1 - белок               |
| 122             | Каппа переменная 12A07 + константная - нуклеиновая кислота        |
| 123             | Каппа переменная 12A07 + константная - белок                      |
| 124             | Тяжелая переменная 18H02 + константная IgG1 - нуклеиновая кислота |
| 125             | Тяжелая переменная 18H02 + константная IgG1 - белок               |
| 126             | Каппа переменная 18H02 + константная - нуклеиновая кислота        |
| 127             | Каппа переменная 18H02 + константная - белок                      |
| 128             | Тяжелая переменная 22A02 + константная IgG1 - нуклеиновая кислота |
| 129             | Тяжелая переменная 22A02 + константная IgG1 - белок               |
| 130             | Каппа переменная 22A02 + константная - нуклеиновая кислота        |

30

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

### 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) иммобилизовали 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

45 (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

$R_{\max}$  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.

[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 |

[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

[0202] В этом примере антитела, полученные в примере 1, тестировали на способность ингибировать связывание rhErbB3 с NRG1- $\beta$ 1 и NRG1- $\alpha$ 1. Антитела тестировали путем электрохемилюминесцентного анализа (ECL) в отношении ингибирования связывания hErbB3 с NRG1- $\beta$ 1. 96-луночные 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- $\beta$ 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- $\beta$ 1 человека (R&D systems, Кат. №BAF377), преинкубированного в течение одного часа с SULFO-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- $\beta$ 1 с ErbB3 ингибировалось антителами 04D01, 12A07, 18H02, 22A02 и 24C05 (ФИГ.6А). Взаимодействие NRG1- $\beta$ 1 с rhErbB3 усиливалось антителом 09D03, а кроме того антителом 11G01 (ФИГ.6В).

[0204] Значения  $IC_{50}$  для антитела мыши к ErbB3 человека в отношении нейтрализации связывания NRG1- $\beta$ 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 |

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

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

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

#### Пример 5 - Связывание с доменом II ErbB3

[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 рецептор Her2 полной длины. Гибридный конструкт Her2/3d2 клонировали в pLenti6.3 и упаковывали путем временной трансфекции клеток 293Т в лентивирус с использованием ViraPower™ Lentiviral Support Kit (Invitrogen, № по кат. K497000). CHO клетки инфицировали лентивирусом, экспрессирующим гибридный белок Her2/3d2. Связывание антител к ErbB3 гибридных супернатантов с Her2/3d2 тестировали на этих генномодифицированных клетках CHO путем ECL с мечеными серой антителами к антителам мыши. Данные о связывании гибридных 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.

#### Пример 6 - Антипролиферативная активность

[0209] Данный пример описывает характеристику антител, полученных в примере 1, в отношении их способности ингибировать NRG1- $\beta$ 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, которые в естественных условиях экспрессируют Her2 и ErbB3 и растут в ответ на стимуляцию NRG1- $\beta$ 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 бычьей сывороткой (GIBCO, № по кат. 10438-026) и 10% кондиционированной клетками WENI средой {90% среда Дульбекко, модифицированная по способу Исков (GIBCO, № по кат. 12440053), 10% эмбриональная бычья сыворотка (GIBCO, № по кат. 10438-026) +2 mM L-глутамин (GIBCO, № по кат. 25030-081)+0,0025 mM меркаптоэтанол (Invitrogen, № по кат. 21985-023)}]. Для скрининга в отношении антител, антагонистичных к ErbB3, клетки промывали PBS и выращивали в отсутствие бластицидина и кондиционированной WENI среды. Анализы проводили в 96-луночной планшете (5000 клеток на лунку) в присутствии NRG1- $\beta$ 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- $\beta$ 1.

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

| Таблица 7  |                                 |                        |   |
|--|---------------------------------|------------------------|---|
| Her2/ErbB3-BaF/3, NRG1- $\beta$ 1-зависимая пролиферация |                                 |                        |   |
| Антитело   | IC <sub>50</sub> (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- $\beta$ 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 голоданию в течение ночи в отсутствие сыворотки. На следующий день к клеткам добавляли NRG1- $\beta$ 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- $\beta$ 1.

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

| Таблица 8   |                                 |                        |   |
|---|---------------------------------|------------------------|---|
| Клетки MCF7, NRG1- $\beta$ 1-зависимая пролиферация |                                 |                        |   |
| Антитело  | IC <sub>50</sub> (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- $\beta$ 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. НТВ-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 NRH1- $\beta$ 1. МТТ-анализы (3-(4,5-Диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид) проводили через три дня культивирования.

[0218] Пример ингибирования 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 - Ингибирование нисходящего сигнального пути

[0219] Этот пример описывает характеристику антител, полученных в примере 1, в отношении их способности ингибировать NRG1- $\beta$ 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 в 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- $\beta$ 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 ингибирования индуцированного NRG1- $\beta$ 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- $\beta$ 1 в клетках SKBR-3.

[0222] Пример ингибирования индуцированного NRG1- $\beta$ 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- $\beta$ 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 VxPC3 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 VxPC3.

Пример 8 - Ингибирование индуцированного NRG1- $\beta$ 1 фосфорилирования EGFR

[0225] В этом примере антитела, полученные в примере 1, тестировали на их способность ингибировать NRG1- $\beta$ 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- $\beta$ 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- $\beta$ 1 в клетках NCI/ADR-RES.

Пример 9 - Ингибирование 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 - Ингибирование индуцированного NRG1- $\beta$ 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- $\beta$ 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- $\beta$ 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- $\beta$ 1 образование димера Her2/ErbB3 в клетках SKBR-3.

Пример 11 - Ингибирование роста ксенотрансплантата опухоли VxPC3

[0229] Способность моноклональных антител мыши, полученных в примере 1, ингибировать рост опухоли тестировали в модели ксенотрансплантата VxPC3 поджелудочной железы. Клетки VxPC3 поджелудочной железы человека выращивали в культуре при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>, с использованием среды RPMI, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки. Клетки VxPC3 подкожно инокулировали в бок 8-недельных самок мышей CB.17 SCID (Taconic Labs) по 10 $\times$ 10<sup>6</sup> 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  $\times$  ширина  $\times$  длина/2. Когда опухоли достигали приблизительно 200 мм<sup>3</sup>, 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 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 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 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 CDR<sub>1</sub>, использовали определения CDR по Kabat для пересадки CDR на каркасы человека. Комбинацию определений по Kabat и Chothia использовали для пересадки тяжелого CDR<sub>1</sub>. 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, аминокотерминальной сигнальной 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, аминокотерминальную 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

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

[0235] Цепи гуманизированных антител или цепи химерных антител временно трансфицировали в клетки 293Т 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.

[0236] Дополнительно, некоторые комбинации тяжелых и легких цепей гуманизированных антител стабильно экспрессировали в клетках CHO1SV с использованием GS System™ (Lonza Biologies) 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, pEE6.4, содержащий кДНК гуманизированной тяжелой цепи полной длины, был расщеплен с помощью NotI и SalI, 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/SalI, создавая тем самым вектор экспрессии, который одновременно экспрессирует тяжелые и легкие цепи. Вектор комбинированной тяжелой и легкой цепи линейаризовали и трансфицировали в клетки CHO1SV. Стабильные клоны отбирали в присутствии сульфоксимида метионина.

[0237] Каждая из возможных комбинаций переменных 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)      |
| 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) |
| 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)      |
| 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)       |
| 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)      |
|    | Sh24C05 Kv1-9 (SEQ ID NO: 164)   | Sh24C05 Hv3-7 (SEQ ID NO: 150)       |
| 10 | 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, 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 tgggtggaatc tggcggtggg cttgtacaac caggaggctc cctcagactg  
61 agtttgtgccg cttcaggggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca  
121 cccgggaaaag gactggagtg ggtagccact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac  
181 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac  
30 241 ctgcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg  
301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct

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

35 1 evqlvesggg lvqpqgslrl scaasgftfs **dyamswvrqa** pgkglewvat **isdggytyty**  
61 **pdnvkgrfti** srnknksly lqmnsdraed tavyycarew **gdydgfdywg** qgtltvss

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

40 1 caagttcagc tgggtggaatc tggcggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg  
61 agtttgtgccg cttcaggggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatggat caggcaagca  
121 cccgggaaaag gactggagtg ggtagccact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac  
181 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac  
241 cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg  
45 301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct

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

1 qvqlvesggg lvkpggslrl scaasgftfs dyamswirqa pgkglewvst isdggtytyy  
 61 pdnvkgrfti srdnaknsly lqmnsdraed tavyycarew gdydgfdywg qgtlvtvss

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

1 caagttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg  
 61 agttgtgccg cttcaggggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatggat caggcaagca  
 121 cccgggaaaag gactggagtg ggtagcact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac  
 181 cctgactccg tgaagggctg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac  
 241 cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct 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)

1 qvqlvesggg lvkpggslrl scaasgftfs dyamswirqa pgkglewvst isdggtytyy  
 61 pdsvkgrfti srdnaknsly lqmnsdraed tavyycarew gdydgfdywg qgtlvtvss

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

1 gaggttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg  
 61 agttgtgccg cttcaggggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca  
 121 cccgggaaaag gactggagtg ggtagcact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac  
 181 cctgacaatg tgaagggctg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctat  
 241 ttgcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg  
 301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct

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

1 evqlvesggg lvkpggslrl scaasgftfs dyamswvrqa pgkglewvst isdggtytyy  
 61 pdnvkgrfti srdnaknsly lqmnsdraed tavyycarew gdydgfdywg qgtlvtvss

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

1 gaggttcagc ttctggaatc tggcgggtggg cttgtacagc caggaggctc cctcagactg  
 61 agttgtgccg cttcaggggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca  
 121 cccgggaaaag gactggagtg ggtttcaact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac  
 181 cctgacaatg tgaagggctg gttcaccatt tccagggata acagcaagaa cacactctat  
 241 ctccagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg  
 301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct

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

1 evqllesggg lvqpggslrl scaasgftfs dyamswvrqa pgkglewvst isdggtytyy  
 61 pdnvkgrfti srdsnktly lqmnsdraed tavyycarew gdydgfdywg qgtlvtvss

[0249] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область

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

1 cagggttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg gtagtacaac caggacggtc cctcagactg  
61 agttgtgccg cttcaggggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca  
121 cccgggaaag gactggagtg gggtgccact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac  
181 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata actcaaagaa caccctctat  
241 ctccaaatga gtagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg  
301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct

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

1 qvqlvesggg vvqpggrslrl scaasgftfs dyamswvrqa pgkglewvat isdggttytyy  
61 pdnvkgrfti srdnskntly lqmsslraed tavyycarew gdydgfdywg qgtltvtvss

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

1 gaggttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg  
61 agttgtgccg cttcaggggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca  
121 cccgggaaag gactggagtg gggtgccact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac  
181 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac  
241 cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg  
301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct

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

1 evqlvesggg lvkpqgslrl scaasgftfs dyamswvrqa pgkglewvat isdggttytyy  
61 pdnvkgrfti srdnaknsly lqmnsrlaed tavyycarew gdydgfdywg qgtltvtvss

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

1 gatattcagt tgacccaatc acctagcttc ctctcagctt ccgtgggcca cagagttacc  
61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggtagcca acagaagccc  
121 ggaaaagccc ctaagctgtt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgccccgagt  
181 cgattctccg gttctggctc cggaacagag ttactctga caatttctag ccttcagcca  
241 gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag  
301 ggactaaac tggagatcaa a

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

1 diqltqpsf lsasvgdrvt itcrasqeis gylswyqqkp gkapkliya astldsgvps  
61 rfsqsgsgte ftltisslqp edfatyyclq ydsypytfgq gtkleik

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



1 gatatttcaga tgacccaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcca cagagttacc  
 61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctgggttca acagaagccc  
 121 ggaaaggccc cgaagagctt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccaggt  
 5 181 cgatttctccg gttctggctc cggaaccgac tttactctga caatttctag ccttcagcca  
 241 gaagatttctg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag  
 301 ggactaaac tggagatcaa a

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

10 1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrasqeis gylswfqgkp gkapksliya astldsgvps  
 61 rfsqsgsgtd ftltisslqp edfatyyclq ydsypytfgq gtleik

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

15 1 gatatttcaga tgacccaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcca cagagttacc  
 61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctgggtatca acagaagccc  
 121 ggaaaaggccc caaagaggtt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccaggt  
 181 cgatttctccg gttctggctc cggaaccgag tttactctga caatttctag ccttcagcca  
 20 241 gaagatttctg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag  
 301 ggactaaac tggagatcaa a

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

25 1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrasqeis gylswyqgkp gkapkrliya astldsgvps  
 61 rfsqsgsgte ftltisslqp edfatyyclq ydsypytfgq gtleik

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

30 1 gatatttcaga tgacccaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcca cagagttacc  
 61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctgggtacca acagaagccc  
 121 ggaaaggccc ccaagctgtt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccaggt  
 181 cgatttctccg gttctggctc cggaacagac tttactttta caatttctag ccttcagcca  
 241 gaggacatcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag  
 35 301 ggactaaac tggagatcaa a

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

40 1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrasqeis gylswyqgkp gkapklliya astldsgvps  
 61 rfsqsgsgtd ftftisslqp ediatyyclq ydsypytfgq gtleik

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

1 gatattcaga tgacccaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtggggcga cagagttacc  
 61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctgggtacca acagaagccc  
 121 ggaaaggccc ccaagctgtt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccgagt  
 181 cgattctccg gttctggctc cggaacagac tttactttta caatttctag ccttcagcca  
 241 gaggacatcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag  
 301 ggcactaaac tggagatcaa a

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

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrasgeis gylswyqqkp gkapklliya astldsgvps  
 61 rfsgsgsgtd ftltisslqp edfatyyclq ydsypytfgg gtleik

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

1 gatattcaga tgacccaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtggggcga cagagttacc  
 61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctgggtgca acagaagccc  
 121 ggagggcgcca tcaagagggt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccgagt  
 181 cgattctccg gttctggctc cggaagtgc tacactctga caatttctag ccttcagcca  
 241 gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag  
 301 ggcactaaac tggagatcaa a

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

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrasgeis gylswlqqkp ggaikrliya astldsgvps  
 61 rfsgsgsgsd ytltisslqp edfatyyclq ydsypytfgg gtleik

[0265] Аминокислотные последовательности, определяющие переменные области тяжелой цепи иммуноглобулина для антител, полученных в Примере 12, выстроены на ФИГ.15. Аминотерминальные сигнальные пептидные последовательности (для правильной экспрессии/секреции) не показаны. CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, и CDR<sub>3</sub> (определение Kabat) обозначены рамками.

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

Аминотерминальные сигнальные пептидные последовательности (для правильной экспрессии/секреции) не показаны. CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub> и CDR<sub>3</sub> обозначены рамками.

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

| Таблица 10  |   |
|-------------|---|
| SEQ. ID NO. | Нуклеиновая кислота или белок   |
| 149         | Sh24C05 Hv3-7 Варибельная область тяжелой цепи - нуклеиновая кислота  |
| 150         | Sh24C05 Hv3-7 Варибельная область тяжелой цепи - белок                |
| 57          | Sh24C05 Hv3-7 CDR <sub>1</sub> тяжелой цепи                           |
| 58          | Sh24C05 Hv3-7 CDR <sub>2</sub> тяжелой цепи                           |
| 59          | Sh24C05 Hv3-7 CDR <sub>3</sub> тяжелой цепи                           |
| 151         | Sh24C05 Hv3-11 Варибельная область тяжелой цепи - нуклеиновая кислота |
| 152         | Sh24C05 Hv3-11 Варибельная область тяжелой цепи - белок               |
| 57          | Sh24C05 Hv3-11 CDR <sub>1</sub> тяжелой цепи                          |

|     |   |
|-----|---|
| 58  | Sh24C05 Hv3-11 CDR <sub>2</sub> тяжелой цепи                                |
| 59  | Sh24C05 Hv3-11 CDR <sub>3</sub> 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 <sub>1</sub> тяжелой цепи                           |
| 148 | Sh24C05 Hv3-11 N62S CDR <sub>2</sub> тяжелой цепи                           |
| 59  | Sh24C05 Hv3-11 N62S CDR <sub>3</sub> тяжелой цепи                           |
| 155 | Sh24C05 Hv3-21 Вариабельная область тяжелой цепи - нуклеиновая кислота      |
| 156 | Sh24C05 Hv3-21 Вариабельная область тяжелой цепи - белок                    |

| Таблица 10 (Прод.) |  |
|--------------------|--|
| SEQ. ID NO.        | Нуклеиновая кислота или белок  |
| 57                 | Sh24C05 Hv3-21 CDR <sub>1</sub> тяжелой цепи                           |
| 58                 | Sh24C05 Hv3-21 CDR <sub>2</sub> тяжелой цепи                           |
| 59                 | Sh24C05 Hv3-21 CDR <sub>3</sub> 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 <sub>1</sub> тяжелой цепи                           |
| 58                 | Sh24C05 Hv3-23 CDR <sub>2</sub> тяжелой цепи                           |

|    |             |   |
|----|-------------|---|
|    | SEQ. ID NO. | Нуклеиновая кислота или белок   |
| 20 | 59          | Sh24C05 Hv3-23 CDR <sub>3</sub> 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 <sub>1</sub> тяжелой цепи                                  |
|    | 58          | Sh24C05 Hv3-30 CDR <sub>2</sub> тяжелой цепи                                  |
| 25 | 59          | Sh24C05 Hv3-30 CDR <sub>3</sub> тяжелой цепи                                  |
|    | 161         | Hu24C05 HvA Вариабельная область тяжелой цепи - нуклеиновая кислота           |
|    | 162         | Hu24C05 HvA Вариабельная область тяжелой цепи - белок                         |
|    | 57          | Hu24C05 HvA CDR <sub>1</sub> тяжелой цепи                                     |
|    | 58          | Hu24C05 HvA CDR <sub>2</sub> тяжелой цепи                                     |
|    | 59          | Hu24C05 HvA CDR <sub>3</sub> тяжелой цепи                                     |
| 30 | 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 <sub>1</sub> легкой (каппа) цепи                            |
|    | 61          | Sh24C05 Kv1-9 CDR <sub>2</sub> легкой (каппа) цепи                            |
|    | 62          | Sh24C05 Kv1-9 CDR <sub>3</sub> легкой (каппа) цепи                            |
| 35 | 165         | Sh24C05 Kv1-16 Вариабельная область легкой (каппа) цепи - нуклеиновая кислота |
|    | 166         | Sh24C05 Kv1-16 Вариабельная область легкой (каппа) цепи - белок               |

| Таблица 10 (Прод.) |  |
|--------------------|--|
| SEQ. ID NO.        | Нуклеиновая кислота или белок  |
| 60                 | Sh24C05 Kv1-16 CDR <sub>1</sub> легкой (каппа) цепи                          |
| 61                 | Sh24C05 Kv1-16 CDR <sub>2</sub> легкой (каппа) цепи                          |
| 62                 | Sh24C05 Kv1-16 CDR <sub>3</sub> 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 <sub>1</sub> легкой (каппа) цепи                          |
| 61                 | Sh24C05 Kv1-17 CDR <sub>2</sub> легкой (каппа) цепи                          |

|  |             |   |
|--|-------------|---|
|  | 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 <sub>1</sub> легкой (каппа) цепи                           |
| 61  | Sh24C05 Kv1-33 CDR <sub>2</sub> легкой (каппа) цепи                           |
| 62  | Sh24C05 Kv1-33 CDR <sub>3</sub> легкой (каппа) цепи                           |
| 171 | Sh24C05 Kv1-39 Вариабельная область легкой (каппа) цепи - нуклеиновая кислота |
| 172 | Sh24C05 Kv1-39 Вариабельная область легкой (каппа) цепи - белок               |
| 60  | Sh24C05 Kv1-39 CDR <sub>1</sub> легкой (каппа) цепи                           |
| 61  | Sh24C05 Kv1-39 CDR <sub>2</sub> легкой (каппа) цепи                           |
| 62  | Sh24C05 Kv1-39 CDR <sub>3</sub> легкой (каппа) цепи                           |
| 173 | Hu24C05 KvA Вариабельная область легкой (каппа) цепи - нуклеиновая кислота    |
| 174 | Hu24C05 KvA Вариабельная область легкой (каппа) цепи - белок                  |
| 60  | Hu24C05 KvA CDR <sub>1</sub> легкой (каппа) цепи                              |
| 61  | Hu24C05 KvA CDR <sub>2</sub> легкой (каппа) цепи                              |
| 62  | Hu24C05 KvA CDR <sub>3</sub> легкой (каппа) цепи                              |

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

| Таблица 11          |                         |                                   |                           |
|---------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| Kabat               |                         |                                   |                           |
|                     | CDR <sub>1</sub>        | CDR <sub>2</sub>                  | CDR <sub>3</sub>          |
| 24C05               | DYAMS (SEQ ID NO: 57)   | TISDGGTTYTPDNVKG (SEQ ID NO: 58)  | EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59) |
| Sh24C05 Hv3-7       | DYAMS (SEQ ID NO: 57)   | TISDGGTTYTPDNVKG (SEQ ID NO: 58)  | EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59) |
| Sh24C05 Hv3-11      | DYAMS (SEQ ID NO: 57)   | TISDGGTTYTPDNVKG (SEQ ID NO: 58)  | EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59) |
| Sh24C05 Hv3-11N62S  | DYAMS (SEQ ID NO: 57)   | TISDGGTTYTPDSVKG (SEQ ID NO: 148) | EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59) |
| Sh24C05 Hv3-21      | DYAMS (SEQ ID NO: 57)   | TISDGGTTYTPDNVKG (SEQ ID NO: 58)  | EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59) |
| Sh24C05 Hv3-23      | DYAMS (SEQ ID NO: 57)   | TISDGGTTYTPDNVKG (SEQ ID NO: 58)  | EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59) |
| Sh24C05 Hv3-30      | DYAMS (SEQ ID NO: 57)   | TISDGGTTYTPDNVKG (SEQ ID NO: 58)  | EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59) |
| Hu24CO 5HvA         | DYAMS (SEQ ID NO: 57)   | TISDGGTTYTPDNVKG (SEQ ID NO: 58)  | EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59) |
| Chothia             |                         |                                   |                           |
|                     | CDR <sub>1</sub>        | CDR <sub>2</sub>                  | CDR <sub>3</sub>          |
| 24C05               | GFTFSDY (SEQ ID NO: 75) | SDGGTY (SEQ ID NO: 76)            | EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59) |
| Sh24C05 Hv3-7       | GFTFSDY (SEQ ID NO: 75) | SDGGTY (SEQ ID NO: 76)            | EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59) |
| Sh24C05 Hv3-11      | GFTFSDY (SEQ ID NO: 75) | SDGGTY (SEQ ID NO: 76)            | EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59) |
| Sh24C05 Hv3-11 N62S | GFTFSDY (SEQ ID NO: 75) | SDGGTY (SEQ ID NO: 76)            | EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59) |

| Таблица 11 (Прод.) |                         |                        |                           |
|--------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|
| Chothia            |                         |                        |                           |
|                    | CDR <sub>1</sub>        | CDR <sub>2</sub>       | CDR <sub>3</sub>          |
| Sh24C05 Hv3-21     | GFTFSDY (SEQ ID NO: 75) | SDGGTY (SEQ ID NO: 76) | EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59) |
| Sh24C05 Hv3-23     | GFTFSDY (SEQ ID NO: 75) | SDGGTY (SEQ ID NO: 76) | EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59) |
| Sh24C05 Hv3-30     | GFTFSDY (SEQ ID NO: 75) | SDGGTY (SEQ ID NO: 76) | EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59) |
| Hu24CO 5HvA        | GFTFSDY (SEQ ID NO: 75) | SDGGTY (SEQ ID NO: 76) | EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59) |

| IMGT          |                          |                          |                             |
|---------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
|               | CDR <sub>1</sub>         | CDR <sub>2</sub>         | CDR <sub>3</sub>            |
| 24C05         | GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94) | ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95) | AREWGDYDGFY (SEQ ID NO: 96) |
| Sh24C05 Hv3-7 | GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94) | ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95) | AREWGDYDGFY (SEQ ID NO: 96) |

|                     |                          |                          |                             |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Sh24C05 Hv3-11      | GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94) | ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95) | AREWGDYDGFY (SEQ ID NO: 96) |
| Sh24C05 Hv3-11 N62S | GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94) | ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95) | AREWGDYDGFY (SEQ ID NO: 96) |
| Sh24C05 Hv3-21      | GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94) | ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95) | AREWGDYDGFY (SEQ ID NO: 96) |
| Sh24C05 Hv3-23      | GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94) | ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95) | AREWGDYDGFY (SEQ ID NO: 96) |
| Sh24C05 Hv3-30      | GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94) | ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95) | AREWGDYDGFY (SEQ ID NO: 96) |
| Hu24CO 5HvA         | GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94) | ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95) | AREWGDYDGFY (SEQ ID NO: 96) |

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

| Таблица 12     |                             |                        |                           |
|----------------|-----------------------------|------------------------|---------------------------|
| Kabat/Chothia  |                             |                        |                           |
|                | CDR <sub>1</sub>            | CDR <sub>2</sub>       | CDR <sub>3</sub>          |
| 24C05          | RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60) | AATLDS (SEQ ID NO: 61) | LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62) |
| Sh24C05 Kv1-9  | RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60) | AATLDS (SEQ ID NO: 61) | LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62) |
| Sh24C05 Kv1-16 | RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60) | AATLDS (SEQ ID NO: 61) | LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62) |
| Sh24C05 Kv1-17 | RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60) | AATLDS (SEQ ID NO: 61) | LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62) |
| Sh24C05 Kv1-33 | RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60) | AATLDS (SEQ ID NO: 61) | LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62) |
| Sh24C05 Kv1-39 | RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60) | AATLDS (SEQ ID NO: 61) | LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62) |
| Hu24CO 5KvA    | RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60) | AATLDS (SEQ ID NO: 61) | LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62) |
| IMGT           |                             |                        |                           |
|                | CDR <sub>1</sub>            | CDR <sub>2</sub>       | CDR <sub>3</sub>          |
| 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 каппа-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 каппа-цепь содержит каппа вариабельную последовательность, за которой следует константная последовательность легкой каппа-цепи человека.

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

1 gcctcaaca aaggaccaag tgtgttccca ctgcgcccta gcagcaagag tacatccggg

61 ggcactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattatatttc cagagccagt aaccgtgagc  
 121 tggaacagtg gagcactcac ttctgggtgc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct  
 181 ggcctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc  
 5 241 tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc  
 301 aagagctgcg acaagactca cacttggtccc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggt  
 361 cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc  
 421 gaggtgacat gtgttggtgt agacgtttcc cacgaggacc cagagggttaa gttcaactgg  
 10 481 tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat  
 541 agtacatacc gtgtagtcag tgtttctaca gtgctgcacc aagactgggt caacggcaaa  
 601 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt  
 661 aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccacccag tagagaggaa  
 15 721 atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc  
 781 gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac ccccccagtg  
 841 ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgtgg  
 901 cagcagggta acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc  
 961 cagaagtcac tgagcctgag cccagggag

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

1 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgcclvk dyfpepvtvs wnsgaltsgv htfpavlqss  
 61 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg  
 121 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreegyn  
 181 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree  
 241 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw  
 301 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

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

1 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag  
 61 agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg  
 121 tggaactcag gcgctctgac cagcggcggtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca  
 181 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc  
 241 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc  
 301 aaatgttgtg tcgagtgtcc accgtgtcca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc  
 361 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc  
 40 421 gtgggtgggtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc  
 481 gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt  
 541 gtggtcagcg tcctcacctg tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc  
 601 aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg  
 45 661 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc 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 gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc  
 961 tccctgtctc cgggtaaa

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

1 astkgpsvfp lapcsrstse staalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavlqss  
 10 61 glyslssvvt vpssnfgtgt ytcnvdhkps ntkvdkver kccvecppcp appvagpsvf  
 121 lfppkpkdtl misrtpevtc vvvdvshedp evqfnwyvdg vevhnaktkp reeqfnstfr  
 181 vsvltvvhq dwlngkeykc kvsnkglpap iektisktkg qprepvytl ppsreemtkn  
 241 qvsltclvkg fypsdiavew esngqpenny kttpmldsd gsfflysklt vdksrwqqgn  
 15 301 vfscsvmhea lhnhytqksl slspgk

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

1 cgcacagttg ctgccccag cgtgttcatt ttcccaccta gcgatgagca gctgaaaagc  
 20 61 ggtactgcct ctgtcgatg cttgctcaac aacttttacc cacgtgaggc taagggtcag  
 121 tggaaagtgg ataatgcact tcaatctgga aacagtcaag agtccgtgac agaacaggac  
 181 agcaaagact caacttattc actctcttcc accctgactc tgtccaaggc agactatgaa  
 241 aaacacaagg tatacgctg cgagggtaca 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 tltslkadye khkvyacevt 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 аминокислотный 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 taaaagggtg ccagtgtgag  
 61 gtgcagctgg tggaatctgg gggaggctta gtgaagcctg gagggctcct gaaactctcc  
 121 tgtgcagcct ctggattcac tttcagtgac tatgccatgt cttgggttcg ccagactccg  
 181 gaaaagagggc tggagtgggt cgcaaccatt agtgatgggtg gtacttacac ctactatcca  
 241 gacaatgtaa agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacaa cctgtacctg  
 301 caaatgagcc atctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag agaatggggg  
 361 gattacgacg gatttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctcggcctca  
 421 acaaaaggac caagtgtgtt cccactcgcc cctagcagca agagtacatc cgggggact  
 481 gcagcactcg gctgcctcgt caaggattat tttccagagc cagtaaccgt gagctggaac  
 541 agtggagcac tcacttctgg tgtccatact tttcctgctg tcctgcaaag ctctggcctg  
 601 tactcactca gctccgctgt gaccgtgcc a tcttcatctc tgggcactca gacctacatc  
 661 tgtaatgtaa accacaagcc tagcaatact aagggtcgata agcgggtgga acccaagagc  
 721 tgcgacaaga ctcacacttg tccccatgc cctgcccctg aacttctggg cgggtcccagc  
 781 gtctttttgt tcccaccaa gcctaaagat actctgatga taagtagaac acccgaggtg  
 841 acatgtgttg ttgtagacgt tccccacgag gaccagagg ttaagttcaa ctggtacgtt  
 901 gatggagtcg aagtacataa tgctaagacc aagcctagag aggagcagta taatagtaca  
 961 taccgtgtag tcagtgttct cacagtgtcg caccaagact ggctcaacgg caaagaatac  
 1021 aaatgcaaag tgtccaacaa agcactccca gccctatcg agaagactat tagtaaggca  
 1081 aaggggagc ctcgtgaacc acaggtgtac actctgccac ccagtagaga ggaaatgaca  
 1141 aagaaccaag tctcattgac ctgcctgggtg aaaggcttct accccagcga catcgccgtt  
 1201 gagtgggaga gtaacggtca gcctgagaac aattacaaga caaccccccc agtgctggat  
 1261 agtgacgggt ctttctttct gtacagtaag ctgactgtgg acaagtcccg ctggcagcag  
 1321 ggtaacgtct tcagctgttc cgtgatgcac gaggcattgc acaaccacta caccagaag  
 1381 tcactgagcc tgagcccagg gaag

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

1 mnfglsmlfl vlvkqvqce vqlvesgggl vkpggslkls caasgftfsd yamswvrqtp  
 61 ekrlewvati sdggytytyp dnvkgrftis rdnaknnlyl qmshlksedt amyycarewg  
 121 dydgfdywgg gttltvssas tkgpsvfpla psskstsggt aalgclvkdy fpepvtvsw  
 181 sgaltsgvht fpavlgssgl yslssvvtvp ssslgtqtyi cnvnhkpsnt kvdkrvepks  
 241 cdkthtcppc papellggps vflfpkpkd tlmisrtpev tcvvvdvshe dpevkfnwyv  
 301 dgvevhnaht kpreeqynst yrvvsvltvl hqdwlngkey kckvsnkalp apiektiska  
 361 kgqprepqvy tlppsreemt knqvsltclv kgfypsdiav ewesnggpen nykttppvld  
 421 sdgsfflysk ltvdkrswgg gnvfscsvmh ealnhhytqk slslspgk

[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 gggttcctgc tcacgttttt ggcttcttgt tgctctgggt tccaggtacc  
 61 agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tctccttat ctgcctctct gggagaaaga  
 121 gtcagtctca cttgtcgggc aagtcaggaa attagtgggt acttaagctg gcttcagcag  
 5 181 aaaccagatg gaactattaa acgctgac tcagccgcat ccactttaga ttctgggtgc  
 241 ccaaaaaggt tcagtggcag taggtctggg tcagattatt ctctcaccat cggcagcctt  
 301 gagtctgaag atcttgcaga ctattactgt ctacaatatg atagttatcc gtacacgttc  
 361 ggagggggga ccaagctgga aataaaacgc acagtcgccg ctccctccgt gttcatcttt  
 10 421 ccaccaagtg atgagcaact gaagtctggg actgcttcag tcgtgtgtct gctgaacaat  
 481 ttctaccctc gagaagccaa agtccaatgg aaggtagaca acgactgca gtccggcaat  
 541 agccaagaat cagttaccga acaggattca aaggacagta catattccct gagcagcact  
 601 ctgaccctgt caaaggccga ttacgagaaa cacaaggtct atgcttgcca agtgacacat  
 15 661 cagggactgt ccagcccagt gacaaaatct tttaccgtg 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 gflllwfpgt rcdiqmtqsp sslsaslger vsltcrasge isgylswlqq  
 20 61 kpdgtikrli yaastldsgv pkrfsgsrsg sdysltigsl esedladyyc lqydsypytf  
 121 gggtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn  
 181 sqesvteqds kdstyslsst ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

25 [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 ttcagctggg ggaatctggc ggtgggcttg tacaaccagg aggctccctc  
 30 121 agactgagtt gtgccgcttc aggggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc  
 181 caagcaccgc ggaaaggact ggagtgggtt gccactatca gcgatggcgg aacgtatacc  
 241 tattaccctg acaatgtgaa gggtcgggtc accatttcca gggataacgc aaagaacagt  
 301 ctctacctgc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga  
 35 361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggg gacagtcagt  
 421 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc cactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc

40

45

481 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg  
 541 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc  
 601 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat ctcatctct gggcactcag  
 5 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcggggtggaa  
 721 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc  
 781 ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca  
 841 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac  
 10 901 tggtagcttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat  
 961 aatagtagat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtctg accaagactg gctcaacggc  
 1021 aaagaatata aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt  
 1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag  
 15 1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatgacc tgcttggtga aaggcttcta cccagcgac  
 1201 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca  
 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtccgc  
 1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac  
 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 mdmrvpaql1 gl1lllwlrga rcevqlvesg gglvqpggsl rlscaasgft fsdyamswvr  
 25 61 qapgkglewv atisdggyt yypdnvkgrf tisdndakns lylqmns1ra edtavyycar  
 121 ewgdydgfdy wgggtlvtvs sastkgspsvf plapssksts ggtaalgclv kdyfpepvtv  
 181 swnsгалтsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicnvnhkp sntkvdkrve  
 241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtcvvvdv shedpevkfn  
 30 301 wyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiekti  
 361 skakgqprep qvytlppsre emtknqvslt clvkgyfypsd iavewesngq pennykttpp  
 421 vldsdgsffl yskltvdksr wqggnvfscs vmhealhnhy tqksls1spg k

[0285] Последовательность нуклеиновой 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 ggggtgctgt tgctttggct ccgggggtgct  
 61 aggtgccaaag ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggtccctc  
 40 121 agactgagtt gtgccgcttc aggggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atggatcagg  
 181 caagcacccg ggaaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc  
 241 tattaccctg acaatgtgaa gggtcgggtt accatttcca gggataacgc aaagaacagt  
 301 ctctaccttc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg cgtctacta ctgcgcccga  
 45 361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt

421 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccaactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc  
 481 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg  
 541 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgtgtgt cctgcaaagc  
 5 601 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag  
 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa  
 721 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc  
 781 ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca  
 841 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac  
 10 901 tggtagcttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat  
 961 aatagtagat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtctg accaagactg gctcaacggc  
 1021 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt  
 1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag  
 15 1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatcgacc tgcttggtga aaggcttcta cccagcgac  
 1201 atcgccgttg agtgggagag taacgggtcag cctgagaaca attacaagac aaaaaaaaaa  
 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc  
 1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac  
 20 1381 acccagaagt cactgagcct gagccaggg aag

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

25 1 mdmrvpaql1 gl1llwlrge rcqvqlvesg gglvkgpgsl rlscaasgft fsdyamswir  
 61 qapggglewv stisdggyt yypdnvgrf tisrdnakns lylqmnsira edtavyycar  
 121 ewgdydgfdy wgggtlvtvs sastkgpsvf plapssksts ggtaalgclv kdyfpepvtv  
 181 swnsaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicnvnhkp sntkvdkrve  
 30 241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtcvvvdv shedpevkfn  
 301 wyvdgvevhn aktkpreegy nstyrvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiikti  
 361 skakgqprep qvytlppsre emtknqvsl clvkgyfyps iavewesngq pennykttpp  
 421 vldsdgsffl yskltvdker wqgnvfscs vmhealnhhy tqkslsispk k

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

40 1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cgggggtgct  
 61 aggtgccaag ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggtccctc  
 121 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atggatcagg  
 181 caagcacccg ggaaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc  
 241 tattaccctg actccgtgaa gggtcgggtc accatttcca gggataacgc aaagaacagt  
 45

301 ctctaccttc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga  
 361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt  
 421 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc  
 5 481 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg  
 541 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgtctgt cctgcaaagc  
 601 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag  
 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcggggtggaa  
 10 721 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc  
 781 ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca  
 841 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac  
 901 tggtagcgtt atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat  
 15 961 aatagtagat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtctg accaagactg gctcaacggc  
 1021 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt  
 1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag  
 1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatcgacc tgcctgggtg aaggcttcta cccagcgac  
 1201 atcgccgttg agtgggagag taacgggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca  
 20 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtccgc  
 1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac  
 1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag

[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 mdmrvpaql l gllllwlrga rcqvqlvesg gglvkpggsl rlscaasgft fsdyamswir  
 61 qapgkglewv stisdggyt yypdsvkgrf tisrdnakns lylqmnsira edtavyycar  
 30 121 ewgdydgfdy wqggtlvtvs sastkgpsvf plapssksts ggtaalgclv kdyfpepvtv  
 181 swnsгалтsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicnvnhkp sntkvdkrve  
 241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtcvvvdv shedpevkfn  
 301 wyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiekti  
 35 361 skakgqprep qvytlppsre emtknqvslt clvkgfypsd iavewesngq pennykttpp  
 421 vldsdsf fl yskltvdksr wqggnvfscs vmhealhnhy tqkslsispk k

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

1 atggacatga gaggctcctgc tcagctgctc ggggtgctgt tgctttggct cgggggtgct  
 61 aggtgccaaag ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggcctccctc  
 121 agactgagtt gtgccgcttc aggggttcaca ttctccgact atgcgatgct atggatcagg

181 caagcaccg ggaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc  
 241 tattaccctg actccgtgaa gggtcggttc accatttcca gggataacgc aaagaacagt  
 301 ctctaccttc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg cctgtacta ctgcgcccga  
 5 361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggg gacagtcagt  
 421 tctgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc  
 481 gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg  
 541 tcgtggaact caggcgtctt gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc  
 10 601 tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcaactt cggcaccag  
 661 acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag  
 721 cgcaaatgtt gtgtcgagtgt cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc  
 781 ttcctcttcc cccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg  
 15 841 tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac  
 901 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc  
 961 cgtgtgggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag  
 1021 tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa  
 1081 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag  
 20 1141 aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgcctgggag  
 1201 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc  
 1261 gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg  
 1321 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc  
 25 1381 ctctccctgt ctccgggtaa 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 mdmrvpaql1 gllllwlrga rcqvqlvesg gglvkgpgsl rlscaasgft fsdyamswir  
 61 qapgkglewv stisdggyt yypdsvkgrf tisrdnakns lylqmnsira edtavyycar  
 121 ewgdydgfdy wgqgtlvtvs sastkgpsvf plapcsrsts estaalgclv kdyfpepvtv  
 181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssnfgtq tytcnvdhkp sntkvdkve  
 35 241 rkccvecppc pappvagpsv flfppkpkdt lmisrtpevt cvvvdvshed pevqfnwyvd  
 301 gvevhnaatk preeqfnstf rvsvlvtvvh qdwlngkeyk ckvsnkglpa piektisktk  
 361 gqprepqvyt lppsreemtk nqvsltclvk gfypsdiave wesngqpenn ykttppmlds  
 421 dgsfflyskl tvdksrwqgg nvfscsvmhe alhnhytqks ls1spgk

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 gaggctctgc tcagctgctc ggggtgctgt tgctttggct cgggggtgct  
 45 61 aggtgcgagg ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc

121 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc  
 181 caagcaccgc ggaaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc  
 241 tattaccctg acaatgtgaa gggtcgggtt accatttcca gggataacgc aaagaacagt  
 301 ctctatttgc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg cgtctacta ctgcgcccga  
 361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt  
 421 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc cactcgccc ctacgagcaa gagtacatcc  
 481 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg  
 541 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc  
 601 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag  
 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa  
 721 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc  
 781 ggtcccagcg tctttttgtt ccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca  
 841 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac  
 901 tggtagcttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat  
 961 aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtgc accaagactg gctcaacggc  
 1021 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt  
 1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag  
 1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcattgacc tgcttgggtg aaggcttcta cccagcgac  
 1201 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca  
 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtccgc  
 1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac  
 1381 acccagaagt cactgagcct 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 mdmrvpaql1 gl111lwlrga rcevqlvesg gglvkgpgsl rlscaasgft fsdyamswvr  
 61 gapgkglewv stisdggyt yypdnvkgf tisdnaaks lylqmnsira edtavyycar  
 121 ewgdydgfdy wgggtlvtvs sastkgpsvf plapssksts ggtaalglv kdyfpepvtv  
 181 swmsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssv tvpssslgtq tyicnvnhkp sntkvdkrve  
 241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtcvvvdv shedpevkfn  
 301 wyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiekti  
 361 skakgqprep qvytlppsre emtknqvsl clvkgfyps d iavewesngq pennykttpp  
 421 vldsdgsffl yskltvdkrs wqggnvfscs vmhealhnhy tqkslslspg k

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

1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct ccggggtgct

61 aggtgcgagg ttcagcttct ggaatctggc ggtgggcttg tacagccagg aggctccctc  
 121 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc  
 181 caagcaccg ggaaggact ggagtgggtt tcaactatca gcgatggcgg aacgtatacc  
 5 241 tattaccctg acaatgtgaa gggtcgggtt accatttcca gggataacag caagaacaca  
 301 ctctatctcc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgccccga  
 361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt  
 421 tctgcctcaa caaaggacc aagtgtgttc ccactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc  
 10 481 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg  
 541 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc  
 601 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag  
 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa  
 15 721 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc  
 781 ggtcccagcg tctttttgtt cccacaaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca  
 841 cccgaggtga catgtgttgt ttagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac  
 901 tggtagcttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat  
 20 961 aatagtagat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtctg accaagactg gctcaacggc  
 1021 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gactcccgag cccctatcga gaagactatt  
 1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag  
 1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatgacc tgcttggtga aaggcttcta cccagcgac  
 1201 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca  
 25 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccg  
 1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac  
 1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg 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 mdmrvpaql1 gl1lllwlrga rcevqllesg gglvqpqgsl rlscaasgft fsdyamswvr  
 61 gapgkglewv stisdggyt yypdnvkgrf tisdnsknt lylqmns1ra edtavvyicar  
 121 ewgdydgfdy wgqgtlvtvs sastkgspsvf plapssksts ggtaalgclv kdyfpepvtv  
 35 181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssv tvpssslgtq tyicnvnhkp sntkvdkrve  
 241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtcvvvdv shedpevkfn  
 301 wyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiecti  
 361 skakgqprep qvytlppsre emtknqvslt clvkgfypsd iavewesngq pennykttpp  
 40 421 vldsdgsffl yskltvdksr wqggnvfscs vmhealhnhy tqkslslspg 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 ccggggtgct  
 61 aggtgccagg ttcagctggt ggaatctggc ggtgggtag tacaaccagg acggtccctc  
 121 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc  
 5 181 caagcaccgg ggaaaggact ggagtgggtt gccactatca gcgatggcgg aacgtatacc  
 241 tattaccctg acaatgtgaa gggtcggttc accatttcca gggataactc aaagaacacc  
 301 ctctatctcc aaatgagtag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga  
 361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcaat  
 10 421 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccaactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc  
 481 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg  
 541 agctggaaca gtggagcact cactttctggt gtccatactt ttctgtctgt cctgcaaagc  
 601 tctggcctgt actcactcag ctccgctcgt accgtgccat cttcatctct gggcactcag  
 15 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa  
 721 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctggggc  
 781 ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca  
 841 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagtccaac  
 20 901 tggtagcttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat  
 961 aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtctg accaagactg gctcaacggc  
 1021 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt  
 1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca cagggtgtaca ctctgccacc cagtagagag  
 25 1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatcgacc tgcctgggtga aaggcttcta cccagcgac  
 1201 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca  
 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtccgc  
 1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac  
 1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag

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

1 mdmrvpaql lllllwlr ga rcqvqlves ggvvqgrsl rlscaasgft fsdyamswvr  
 35 61 qapgkglewv atisdggyt yypdnvgrf tisdnskn lylqmsslra edtavyyar  
 121 ewgdydgfdy wgggtlvtvs sastkgpsvf plapssksts ggtaalglv kdyfpepvtv  
 181 swmsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicnvnhkp sntkvdkrve  
 241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtrvvvdv shedpevkfn  
 301 wyvdgvevhn aktkpreegy nstyrvvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiekti  
 40 361 skakgqprep qvytlppsre emtknqvslt clvkgfypsd iavewesngq pennykttpp  
 421 vldsdgsffl yskltvdksr wqgnvfscs vmhealhnhy tqkslslspg k

45 [0297] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая гуманизированную  
 тяжелую цепь Nu24C05 HvA полной длины (гуманизированную варибельную область  
 тяжелой цепи и константную область IgG1 человека) (SEQ ID NO: 199)

1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct ccggggtgct



61 aggtgcgagg ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc  
 121 agactgagtt gtgccgcttc aggggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc  
 181 caagcaccgc ggaaaggact ggagtgggtt gccactatca gcgatggcgg aacgtatacc  
 241 tattaccctg acaatgtgaa gggtcggttc accatttcca gggataacgc aaagaacagt  
 301 ctctaccttc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga  
 361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt  
 421 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc  
 481 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg  
 541 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgtctgt cctgcaaagc  
 601 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag  
 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa  
 721 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc  
 781 ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca  
 841 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac  
 901 tgggtacgttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat  
 961 aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtctg accaagactg gctcaacggc  
 1021 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt  
 1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag  
 1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatgacc tgcttggtga aaggcttcta cccagcgcac  
 1201 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca  
 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtccgc  
 1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac  
 1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag

[0298] Последовательность белка, определяющая гуманизированную тяжелую цепь  
 30 Hu24C05 H<sub>v</sub>A полной длины (гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи  
 и константную область IgG1 человека) (SEQ ID NO: 200)

1 mdmrvpaql1 gl1111lwr1ga rcevqlvesg gglvkpggsl rlscaasgft fsdyamswvr  
 61 qapgkglewv atisdggyt yypdnvkgrf tisrdnakns lylqmns1ra edtavyycar  
 121 ewgdydgfdy wgqgtlvtvs sastkgpsvf plapssksts ggtaalgclv kdyfpepvtv  
 181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicnvnhkp sntkvdkrve  
 241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtcvvvdv shedpevkfn  
 301 wyvdgvevhn aktkpreegy nstyrvsv1 tvlhqdw1ng keykckvsnk alpapiekti  
 361 skakgqprep qvytlppsre emtknqvsl1 clvkgyfypsd iavewesngq pennykttpp  
 421 vl1sdgsff1 yskltvdksr wqggnvfscs vmhealhnhy tqks1slspg k

[0299] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая гуманизированную  
 легкую цепь Sh24C05 K<sub>v</sub>1-9 полной длины (гуманизированную вариабельную область  
 каппа-цепи и константную область человека) (SEQ ID NO: 201)

1 atggacatga ggggtgcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct  
 61 cgttgcgata ttcagttgac ccaatcacct agcttcctct cagcttccgt gggcgacaga  
 121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtaccaaacg  
 181 aagcccggaa aagcccctaa gctgttgatc tatgctgcgt caaccttgga tagcgggtgtc  
 241 ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga acagagttca ctctgacaat ttctagcctt  
 301 cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt  
 361 gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc  
 421 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac  
 481 ttttaccacac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaaac  
 541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttccacc  
 601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga gggtacacac  
 661 caggggtttgt ctagtcctgt 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)

1 mdmrvpaql1 gllllwlrga rcdiqltqsp sflsasvgdr vtitcrasqe isgylswyqq  
 61 kpgkapklli yaastldsgv psrfsgsgsg teftltissl qpedfatyye lqydsypyt  
 121 gggtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvc11nn 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)

1 atggacatga ggggtgcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct  
 61 cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga  
 121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtttcaacag  
 181 aagcccggaa agggcccgaag gagcttgatc tatgctgcgt caaccttgga tagcgggtgtc  
 241 ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga accgacttta ctctgacaat ttctagcctt  
 301 cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt  
 361 gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc  
 421 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac  
 481 ttttaccacac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaaac  
 541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttccacc  
 601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga gggtacacac  
 661 caggggtttgt ctagtcctgt 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 mdmrvpaql1 gl1111wlrge rcdiqmtqsp ss1sasvgdr vtitcrasqe isgylswfqq  
 61 kpgkapksli yaastldsgv psrfsgsgsg tdf1ltiss1 qp1dfatyyc lqydsyp1tf  
 121 ggg1kleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn  
 181 sqesvteqds kdstyslsst 1t1skadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

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

1 atggacatga ggg1gcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct  
 61 cg1tgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga  
 121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtatcaacag  
 181 aagcccggaa aagccccaaa gaggttgatc tatgctgcgt caaccttgga tagcgggtgc  
 241 ccgagtcgat tctccgg1tc tggtcccgga accgagttca ctctgacaat ttctagcctt  
 301 cagccagaag atttccgac gtactattgc ctccagtagc acagctatcc ctatacattt  
 361 gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc  
 421 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcgg1 actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac  
 481 ttttaccac gtgaggctaa ggtgcagtg1 aaagtggata atgcacttca atctggaaac  
 541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctctccacc  
 601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaagg1at acgcctgcga ggttacacac  
 661 cagggtttgt ctagtcctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt

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

1 mdmrvpaql1 gl1111wlrge rcdiqmtqsp ss1sasvgdr vtitcrasqe isgylswyqq  
 61 kpgkapkrli yaastldsgv psrfsgsgsg tef1ltiss1 qp1dfatyyc lqydsyp1tf  
 121 ggg1kleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn  
 181 sqesvteqds kdstyslsst 1t1skadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

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

1 atggacatga ggg1gcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct  
 61 cg1tgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga  
 121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtaccaacag  
 181 aagcccggaa agggccccaa gctgttgatc tatgctgcgt caaccttgga tagcgggtgc

241 ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga acagacttta cttttacaat ttctagcctt  
 301 cagccagagg acatcgccac gtactattgc ctccagtagc acagctatcc ctatacattt  
 361 gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttt  
 5 421 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac  
 481 ttttaccacac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac  
 541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttccacc  
 601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga gggtacacac  
 10 661 cagggtttgt ctagtcctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt

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

15 1 mdmrvpaql1 gl1111wlr1ga rcdiqmtqsp ss1sasvgdr vtitcrasqe isgylswyqq  
 61 kpgkapklli yaastldsgv psrfsgsgsg tdftftissl qpediatyyc lqydsypytf  
 121 gggtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn  
 181 sgesvteqds kdstyslsst ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtkf fnrgec

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

1 atggacatga ggggtgcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct  
 25 61 cg1111gcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga  
 121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtatcaacag  
 181 aagcccggaa aagcccctaa gctgttgatc tatgtctgct caaccttga tagcgggtgc  
 241 ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga actgacttca ctctgacaat ttctagcctt  
 30 301 cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtagc acagctatcc ctatacattt  
 361 gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttt  
 421 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac  
 481 ttttaccacac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac  
 541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttccacc  
 35 601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga gggtacacac  
 661 cagggtttgt ctagtcctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt

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

1 mdmrvpaql1 gl1111wlr1ga rcdiqmtqsp ss1sasvgdr vtitcrasqe isgylswyqq  
 61 kpgkapklli yaastldsgv psrfsgsgsg tdftltissl qpedfatyyc lqydsypytf  
 45 121 gggtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn  
 181 sgesvteqds kdstyslsst ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtkf fnrgec

[0309] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая гуманизированную

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

1 atggacatga ggggtgcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct  
 5 61 cgttgcgata ttccagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga  
 121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gctgcaacag  
 181 aagcccggag gcgccatcaa gaggttgatc tatgctgcgt caaccttgga tagcgggtgtc  
 241 ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga agtgactaca ctctgacaat ttctagcctt  
 10 301 cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt  
 361 gggcagggca ctaaactgga gatcaaagc acagttgctg ccccgagcgt gttcattttc  
 421 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac  
 481 ttttaccacac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac  
 15 541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttcacc  
 601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga gggtacacac  
 661 caggggttgt ctagtctgt caccaagtc ttcaataggg gcgaatgt

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

1 mdmrvaql1 gl1111l1rga rcdiqmtqsp ss1sasvgdr vt1tcrasqe isgylswlqq  
 61 kpggaikrli yaastldsgv psrfsgsgsg sdytl1tissl qpedfat1yc lqyds1pytf  
 121 gggtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvcl1nn fypreakvqw kvdnalqsgn  
 25 181 sgesvteqds kdstys1sst 1t1skadyek hkvyacevth qglsspvtk1s fnrgec

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

|     |            |   |   |
|-----|------------|---|---|
| 30  | 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   |   |
|     | 35         | 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                 |   |
|     | 40         | 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 |   |
|     | 45         | 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 | Варибельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG2 человека + константная область IgG2 человека - нуклеиновая кислота |
| 192 | Варибельная 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        | Варибельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-21 человека + константная область IgG1 человека - нуклеиновая кислота |
| 194        | Варибельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-21 человека + константная область IgG1 человека - нуклеиновая кислота |
| 195        | Варибельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-23 человека + константная область IgG1 человека - нуклеиновая кислота |
| 196        | Варибельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-23 человека + константная область IgG1 человека - белок               |
| 197        | Варибельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-30 человека + константная область IgG1 человека - нуклеиновая кислота |
| 198        | Варибельная область тяжелой цепи гуманизированного Sh24C05 Hv3-30 человека + константная область IgG1 человека - белок               |
| 199        | Варибельная область тяжелой цепи гуманизированного Hu24C05 HvA человека + константная область IG1 человека - нуклеиновая кислота     |
| 200        | Варибельная область тяжелой цепи гуманизированного Hu24C05 HvA человека + константная область IG1 человека - белок                   |
| 201        | Варибельная область гуманизированного Sh24C05 Kv1-9 человека + константная область каппа-цепи человека - нуклеиновая кислота         |
| 202        | Варибельная область гуманизированного Sh24C05 Kv1-9 человека + константная область каппа-цепи человека - белок                       |
| 203        | Варибельная область гуманизированного Sh24C05 Kv1-16 человека + константная область каппа-цепи человека - нуклеиновая кислота        |
| 204        | Варибельная область гуманизированного Sh24C05 Kv1-16 человека + константная область каппа-цепи человека - белок                      |
| 205        | Варибельная область гуманизированного Sh24C05 Kv1-17 человека + константная область каппа-цепи человека - нуклеиновая кислота        |
| 206        | Варибельная область гуманизированного Sh24C05 Kv1-17 человека + константная область каппа-цепи человека - белок                      |
| 207        | Варибельная область гуманизированного Sh24C05 Kv1-33 человека + константная область каппа-цепи человека - нуклеиновая кислота        |
| 208        | Варибельная область гуманизированного Sh24C05 Kv1-33 человека + константная область каппа-цепи человека - белок                      |
| 209        | Варибельная область гуманизированного Sh24C05 Kv1-39 человека + константная область каппа-цепи человека - нуклеиновая кислота        |
| 210        | Варибельная область гуманизированного Sh24C05 Kv1-39 человека + константная область каппа-цепи человека - белок                      |

Таблица 13 (Прод.)

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

40

45

|                      |                                       |   |
|----------------------|---------------------------------------|---|
| 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) |

|                      |                                       |   |
|----------------------|---------------------------------------|---|
| 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:

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)

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

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)

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)

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

[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).

[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.

[0317] Антитела захватывались в отдельные проточные ячейки при скорости потока 60 мкл/мин. Время впрыскивания варьировали для каждого антитела так, чтобы достичь R<sub>max</sub> 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,



pH 2,25 (получен из глицина pH 2,0 (Biacore, № по кат. BR-1003-55) и pH 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/Мс) | $k_d$ (1/с) | $K_D$ (М) | 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/Мс) | $k_d$ (1/с) | $K_D$ (М) | 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 |
| Sh24CQ5-48 | 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 ( $K_D$ ).

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).

[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.

Таблица 16

| Антитело             | $k_a$ (1/Мс) | $k_d$ (1/с) | $K_D$ (М) | 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 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 АБ #6, сконструировали как антитело человека IgG2/Лямбда, на основании раскрытия Schoeberl 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 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.

Таблица 17

| Антитело             | $k_a$ (1/Мс) | $k_d$ (1/с) | $K_D$ (М) | 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                | -            | -           | -         | - |

[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  $K_{\text{дис}}$  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.

[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

[0327] В этом примере гуманизированные антитела, полученные в Примере 12, тестировали в отношении их способности ингибировать связывание rhErbB3 с NRG1- $\beta$ 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- $\beta$ 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- $\beta$ 1 человека (R&D Systems, кат. Нет BAF377), проинкубированного в течение одного часа с SULFO-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).

[0328] Взаимодействие NRG1- $\beta$ 1 с rhErbB3 ингибировалось антителами Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1 и Sh24C05-31 N62S-IgG2 (ФИГ.18a). Антитело Ab#6 IgG2, описываемое в Schoeber 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- $\beta$ 1. Как показано на ФИГ.18B, каждое из антител Ab#6 IgG2, U1-53 и U1-59 ингибирует связывание ErbB3 с NRG1- $\beta$ 1.

[0329] Значения  $IC_{50}$  гуманизированных антител 24C05 в отношении нейтрализации связывания NRG1- $\beta$ 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  $IC_{50}$  для активности нейтрализации NRG1- $\beta$ 1 антителами человека к ErbB3, Ab#6 IgG2, U1-53 и U1-59, также показаны в таблице 18.

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- $\beta$ 1 с rhErbB3. Хотя антитела человека к ErbB3, Ab#6 IgG2, U1-53 и U1-59, также показали активность нейтрализации, гуманизированные 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, тестировали в отношении их способности ингибировать NRG1- $\beta$ 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 WENI среды, но в присутствии NRG1- $\beta$ 1 (100 нг/мл). Анализы проводили в 96-луночном планшете (5000 клеток на лунку) в присутствии NRG1- $\beta$ 1 (100 нг/мл) и различных концентрациях 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- $\beta$ 1.

[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 IC<sub>50</sub> для ингибирования пролиферации NRG1- $\beta$ 1-зависимой линии 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- $\beta$ 1-зависимая пролиферация |                                 |                        |   |
| Антитело   | IC <sub>50</sub> (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 |
| Sh24C05-31N62S-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- $\beta$ 1-индуцированную пролиферацию клеток BaF/3, экспрессирующих Her2/ErbB3.

[0336] Ингибиторную активность антител к ErbB3, Ab#6 IgG2, U1-53 и U1-59, также тестировали в анализе NRG1- $\beta$ 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 дозозависимым образом. Данные ингибирования NRG1- $\beta$ 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- $\beta$ 1-индуцированную пролиферацию клеток Her2/ErbB3-BaF/3.

Сравнение ингибиторной активности протестированных антител к ErbB3 в анализе NRG1- $\beta$ 1-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., IC<sub>50</sub> составила 0,1245 нМ для Sh24C05-31 N62S-IgG1, по сравнению с 0,8128 нМ для U1-53).

Пример 15 - Ингибирование нисходящего сигнального пути в клетках SKBR-3

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

[0338] Клетки рака молочной железы SKBR-3 содержали, как рекомендовано АТСС. 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 - Ингибирование роста ксенотрансплантата опухоли VxPC3

[0341] Способность гуманизированных моноклональных антител, полученных в примере 12, ингибировать рост опухоли тестировали на модели ксенотрансплантата поджелудочной железы VxPC3. Клетки поджелудочной железы человека VxPC3 выращивали в культуре при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>, с использованием среды RPMI, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки. Клетки VxPC3 инокулировали подкожно в бок 8-недельным самкам SCID-мышей CB.17 (Taconic Labs), 10×10<sup>6</sup> 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 мм<sup>3</sup>, 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. Ингибирование роста опухоли анализировали с помощью ANOVA, и оно выражается как процент ингибирования 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 VxPC3 при дозировке 2 мг/кг, варьируя от 75-80% ингибирования 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% Ингибирование 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 Ab#6 IgG2 ингибировать рост опухоли также тестировали в модели ксенотрансплантата VxPC3. Используя протокол, описанный выше, опухоли VxPC3 были выращены в SCID-мышцах СВ.17. Когда опухоли достигали приблизительно 200 мм<sup>3</sup>, мышей рандомизировали в 11 групп по 10 мышей каждая. Одна группа получала PBS, а другая получала hIgG-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).

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

[0344] Данные ингибирования 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.

Таблица 20

| 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                 | 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                                |

Таблица 20 (Прод.)

| Гр. | Обработка |       | Ингибирование 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                            | $P < 0,001$                      | $P < 0,05$                        |

[0345] Результаты демонстрируют, что Sh24C05-31 N62S-IgG1 показал наибольшее Ингибирование роста опухоли на день 29 (76,5%,  $p < 0,001$ ) в дозе 5 мг/кг в модели ксенотрансплантата поджелудочной железы VxPC3. Антитела U1-59 и Ab#6 IgG2 антител демонстрировали приблизительно 60% и 41% ингибирования роста опухоли в дозе 5 мг/кг в модели VxPC3, соответственно ( $P < 0,001$ ).

[0346] Результаты также демонстрируют, что Sh24C05-31 N62S-IgG1 показал наибольшее ингибирование 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 VxPC3. Антитела U1-59 и Ab#6 IgG2 демонстрируют ингибирование роста опухоли приблизительно на 33% ( $p < 0,01$ ) и 31% ( $p < 0,05$ ) при дозе 0,5 мг/кг в модели VxPC3, соответственно. Антитела U1-59 и Ab#6 IgG2 демонстрировали приблизительно 53% ( $p < 0,001$ ) и 2% (незначимое) ингибирование роста опухоли при дозе 1,0 мг/кг в модели VxPC3, соответственно.

Пример 17 - Ингибирование 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

[0348] Клетки немелкоклеточного рака легкого человека Calu-3 выращивали в культуре при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>, с использованием среды ЕМЕМ, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки. Клетки Calu-3 инокулировали подкожно в бок 8-недельным самкам голых мышей NCR (Taconic Labs) 10×10<sup>6</sup> клеток на мышь в 50% матрикеле (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 мм<sup>3</sup>, мышей рандомизировали в 11 групп по 10 мышей каждая. Одна группа получала PBS, а другая получала mIgG-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 внутривентрикулярной инъекции в течение 4 недель. Объемы опухоли 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.

[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          | mIgG                 | 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

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% CO<sub>2</sub>, 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 Labs) 20×10<sup>6</sup> 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 мм<sup>3</sup>, мышей рандомизировали 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 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 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                           |

[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 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 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 формулой, а не вышеуказанным описанием, и подразумевается, что все изменения, которые происходят в пределах значения и объема эквивалентности формулы, охватываются в нем.

### Формула изобретения

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

(i) переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую CDR<sub>H1</sub>, который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 57 и SEQ ID NO: 75, CDR<sub>H2</sub>, который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 148, и CDR<sub>H3</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и

(ii) переменную область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую CDR<sub>L1</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, CDR<sub>L2</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и CDR<sub>L3</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

2. Антитело по п. 1, где переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит CDR<sub>H1</sub>, который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 57 и SEQ ID NO: 75, CDR<sub>H2</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58, и CDR<sub>H3</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и

переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит CDR<sub>L1</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, CDR<sub>L2</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и CDR<sub>L3</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

3. Антитело по п. 1, где переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит CDR<sub>H1</sub>, который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 57 и SEQ ID NO: 75, CDR<sub>H2</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148, и CDR<sub>H3</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и

где переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит CDR<sub>L1</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, CDR<sub>L2</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и CDR<sub>L3</sub>, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

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 переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную 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;

(b) 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

(d) 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;

(b) 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

(d) 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.

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. 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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 (а) 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:

(а) 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:

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

25 (b) очищение антитела или антигенсвязывающего фрагмента антитела.

30

35

40

45

## СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

&lt;110&gt; АВЕО ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.

&lt;120&gt; АНТИТЕЛА К ERBB3

&lt;130&gt; AVO-009PC

&lt;140&gt;

&lt;141&gt;

&lt;150&gt; 61/322,712

&lt;151&gt; 2010-04-09

&lt;160&gt; 212

&lt;170&gt; PatentIn version 3.5

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 360

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

&lt;400&gt; 1

|  |     |
|--|-----|
| caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgaggc ctgggacttc agtgaagttg  | 60  |
| tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agccactggt tgcactgggt gaagcagagg  | 120 |
| cctggacaag gccttgagtg gatcggagtg cttgacacct ctgattttta tagtaactac  | 180 |
| aatcaaaaact tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcctac | 240 |
| atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcgggtct attactgtgc acgaggccta | 300 |
| ctatccgggg actatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca  | 360 |

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 120

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

&lt;400&gt; 2

|         |         |         |         |         |         |         |         |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 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 | Ser His |
|         | 20      |         |         | 25      |         |         | 30      |

|         |         |         |         |         |         |         |         |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Trp Leu | His Trp | Val Lys | Gln Arg | Pro Gly | Gln Gly | Leu Glu | Trp Ile |
|         | 35      |         | 40      |         |         | 45      |         |

|         |         |         |         |         |         |         |         |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Gly Val | Leu Asp | Pro Ser | Asp Phe | Tyr Ser | Asn Tyr | Asn Gln | Asn 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 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  
gatgttttga tgacccaaat tccactctcc ctgcctgtca gtcttgagaga tcaagcctcc 60  
atctcttgca gatctagtca gaggattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag tcctgatct acaaagtttc taaccgattt 180  
tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240  
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaagggtc atatgttccg 300  
tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa 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 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 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 cctcccagac cctcagtctg 60  
acttgttctt tctctggggtt ttcactgagc acttttggtt tgagtgtagg ctggattcgt 120  
cagccttcag ggaaggggtct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgataagtac 180  
tataaccag cccttaagag tcggctcaca atctccaagg atacctcaa aaaccaggta 240  
ttcctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaata 300  
ggggcggacg cccttccttt tgactactgg ggccaaggca 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  
 gatattgtgt tgactcagac tgcaccctct gtacctgtca ctcttgagaga gtcagtatcc 60  
 atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg 120  
 ttctctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctcttgatat atcggatgtc caaccttgcc 180  
 tcaggagtcc cagacagggt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc 240  
 agtagagtgg aggctgagga tgtgggtggt tattactgta tgcaacatct agaatacct 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 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 caccttcact gaccatatta ttactggat gaagcagagg 120

cctgaacagg gcctggaatg gattggatat atttatccta gagatgggta tattaagtac 180  
aatgagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240  
atgcagggtca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aagggggttac 300  
tattatgcta tggactactg ggggtcaagga acctcagtca ccgtctcctc 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 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 gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtattg gaaacaccta tttagaatgg 120

tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180  
 tctgggggtcc cagagagggt cagtggcagt ggatcagga cagatttcac actcaagatc 240  
 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc 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 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  
caggtccaac tgctgcagcc tggggctgag ctggtgaggc ctgggacttc agtgaagttg 60  
tcctgcaaga cttctggcta caccttctcc agctactgga tgcactgggt aaagcagagg 120  
cctggacaag gccttgagtg gatcggaatg attgatcctt ctgatgttta tactaactac 180  
aatccaaagt tcaagggcaa ggccacattg actgttgaca catcctccag cacagcctac 240  
atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagaaactac 300  
tctgggggact 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  
 gatgttttga tgacccaaat tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
 atctcttgta gatctagtca gagcattgtc catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180  
 tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcagga cagatttcac actcaagatc 240  
 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt 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 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 tggtagagtc tggacctgaa ctgaagaagc ctggagaggc agtcaagatc 60  
 tcctgcaagt cttctgggta taccttcaca acctatggaa tgagctgggt gaaacaggct 120  
 ccaggaaggg ctttaaagtg gatgggctgg ataaacacct actctggagt gccaacatat 180  
 gctgatgact tcaagggacg gtttgcttc tctttggaat cctctgccag cactgcctat 240  
 ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aagagggagg 300  
 gatggttacc aagtggcctg gtttgcttac tggggccaag ggacgctggg cactgtctct 360  
 gca 363

<210> 38  
 <211> 121  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

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

полипептид"

&lt;400&gt; 38

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

&lt;210&gt; 39

&lt;211&gt; 321

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

&lt;400&gt; 39

|   |     |
|---|-----|
| gaaacaactg tgaccagtc tccagcatcc ctgtccatgg ctataggaga taaagtcacc  | 60  |
| atcagatgca taaccagcac tgatattgat gatgatatga actgggtcca gcagaagcca | 120 |
| ggggaacctc ctaagctcct tatttcagaa ggcaatactc ttcgtcctgg agtcccatcc | 180 |
| cgattctccg gcagtggcta tggtagagat tttattttta caattgaaaa catgctctct | 240 |
| gaagatgttg cagattacta ctgtttgcaa agtgataact tgccgtacac gttcggaggg | 300 |
| gggaccaagc tggaaataaa a   | 321 |

&lt;210&gt; 40

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /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 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  
 cagggtccaac tgcagcagcc tggggctgag ctggtgaggc ctgggacttc agtgaagttg

tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt aaagcagagg 120  
 cctggacaag gccttgagtg gatcggaatg attgatcctt ctgatagtta tactaactac 180  
 aatccaaaagt tcaagggtta ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcctac 240  
 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcgggtct attactgtgc aagaaactac 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

gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

```

atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg      120
tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt      180
tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc      240
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattattgct ttcaagggtc 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

```

```

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 Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100          105          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 tgggtggaatc tggggggaggc ttagtgaagc ctggaggggc cctgaaactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactatgcc a tgtcttgggt tcgccagact 120  
ccggaaaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtgatg gtggtactta cacctactat 180  
ccagacaatg taaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caacctgtac 240  
ctgcaaatga gccatctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagagaatgg 300  
ggtgattacg acggatttga ctactggggc 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

```
<210> 55
<211> 321
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

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

|   |     |
|---|-----|
| <400> 55  |     |
| gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ttatctgcct ctctgggaga aagagtcagt | 60  |
| ctcacttgtc gggcaagtca ggaaattagt ggttacttaa gctggcttca gcagaaacca | 120 |
| gatggaacta ttaaacgcct gatctacgcc gcatccactt tagattctgg tgtcccaaaa | 180 |
| aggttcagtg gcagtaggtc tgggtcagat tattctctca ccatcggcag ccttgagtct | 240 |
| gaagatcttg cagactatta ctgtctacaa tatgatagtt atccgtacac gttcggaggg | 300 |
| gggaccaagc tggaaataaa a   | 321 |

```
<210> 56
<211> 107
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

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

Стр.: 108



Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly 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"

&lt;400&gt; 69

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr  
1 5

&lt;210&gt; 70

&lt;211&gt; 6

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

&lt;400&gt; 70

Asp Pro Ser Asp Val Tyr  
1 5

&lt;210&gt; 71

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

&lt;400&gt; 71

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
1 5

&lt;210&gt; 72

&lt;211&gt; 6

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

&lt;400&gt; 72

Asn Thr Tyr Ser Gly Val  
1 5

&lt;210&gt; 73

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный пептид"

&lt;400&gt; 73

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
1 5

&lt;210&gt; 74

&lt;211&gt; 6

&lt;212&gt; 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

1

5

<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  
 gccaaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 60  
 tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 120  
 tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 180  
 ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag ccagaccgtc 240  
 acctgcaacg ttgccacccc ggccagcagc accaagggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 300  
 gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 360  
 ccccaaaagc ccaaggatgt gtcaccatt actctgactc ctaagggtcac gtgtgtttgtg 420  
 gtagacatca gcaaggatga tcccaggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag 480  
 gtgcacacag ctgagacgca acccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 540  
 agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 600  
 aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaaa aggcagaccg 660  
 aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 720  
 agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg 780  
 aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 840  
 tacttcgtct 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 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 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

```

gссаааааааа сассссатс агтсатсса сtgгсccctg ggtgtggaga тасаactggt      60
tcctctgtga ctctgggatg cctgggtcaag ggctacttcc ctgagtcagt gactgtgact      120
tggaactctg gatccctgtc cagcagtgtg cacaccttcc cagctctcct gcagtctgga      180
ctctacacta tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggccaag tcagaccgtc      240
acctgcagcg ttgctacccc agccagcagc accacgggtg acaaaaaact tgagcccagc      300
gggccccattt caacaatcaa cccctgtcct ccatgcaagg agtgtcaca atgcccagct      360
cctaacctcg aggggtggacc atccgtcttc atcttcctc caaatatcaa ggatgtactc      420
atgatctccc tgacacccaa ggtcacgtgt gtgggtgggtg atgtgagcga ggatgacca      480
gacgtccaga tcagctgggt tgtgaacaac gtggaagtac acacagctca gacacaaacc      540
catagagagg attacaacag tactatccgg gtgggtcagca ccctcccat ccagcaccag      600
gactggatga gtggcaagga gttcaaatgc aagggtcaaca acaaagacct cccatcacc      660
atcgagagaa ccatctcaaa aattaaagg ctagtcagag ctccacaagt atacatcttg      720
ccgccaccag cagagcagtt gtccaggaaa gatgtcagtc tcaattgcct ggtcgtgggc      780
ttcaacctg gagacatcag tgtggagtgg accagcaatg ggcatacaga ggagaactac      840
aaggacaccg caccagtcct agactctgac ggttcttact tcatatatag caagctcaat      900
atgaaaaaa gcaagtggga gaaaacagat tccttctcat gcaacgtgag acacgagggg      960
ctgaaaaatt actacctgaa gaagaccatc tcccgggtctc cgggtaaa      1008

```

<210> 105

<211> 336

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

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

## полипептид"

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 106

&lt;211&gt; 321

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

&lt;400&gt; 106

cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct 60

ggagggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac aacttctacc ccagagacat caatgtcaag 120

tggaagattg atggcagtga acgacaaaat ggtgtcctga acagttggac tgatcaggac 180

agcaaagaca gcacctacag catgagcagc accctcacat tgaccaagga cgagtatgaa 240

cgacataaca gctatacctg tgaggccact cacaagacat caacttcacc cattgtcaag 300

agcttcaaca ggaatgagtg t 321

&lt;210&gt; 107

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

&lt;400&gt; 107

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu  
 1 5 10 15Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe  
 20 25 30Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg  
 35 40 45Gln 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 gctgtatcat tgtcctcttg gtatcaacag ctacaggtgt ccaactcccag | 60   |
| gtccaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc  | 120  |
| tgcaaggctt ctggctacac cttcaccagc cactgggttg actgggtgaa gcagaggcct  | 180  |
| ggacaaggcc ttgagtggat cggagtgcct gatccttctg atttttatag taactacaat  | 240  |
| caaaacttca agggcaaggc cacattgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg  | 300  |
| cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcacg aggcctacta  | 360  |
| tccggggact atgctatgga ctactggggg caaggaacct cagtcaccgt ctctcagcc   | 420  |
| aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gccctggat ctgctgcca aactaactcc    | 480  |
| atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc tatttcctg agccagtgc agtgacctgg    | 540  |
| aactctggat ccctgtccag cgggtgtgcac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc | 600  |
| tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcca gaccgtcacc  | 660  |
| tgcaacgttg cccacccggc cagcagcacc aagggtggaca agaaaattgt gcccagggat | 720  |
| tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc  | 780  |
| ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttggtgta  | 840  |
| gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggagggtg | 900  |
| cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt  | 960  |
| gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaag cagggtcaac   | 1020 |
| agtgacgctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag  | 1080 |
| gctccacagg tgtacaccat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt  | 1140 |
| ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat  | 1200 |
| gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac  | 1260 |
| ttcgtctaca gcaagctcaa 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  
 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 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

```

atgaagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttcttgcttc cagcagtgat      60
gttttgatga cccaaattcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc      120
tcttgacagat ctagtcagag cattgtacat agtaatggaa acacctatctt agaatggtag      180
ctgcagaaac caggccagtc tccaaagtcc ctgatctaca aagtttctaa ccgattttct      240
gggggtcccag acaggttcag tggcagtgga tcagggacag atttcacact caagatcagc      300
agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tactgctttc aaggttcata tgttccgtgg      360
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc      420
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg      480
aacaacttct accccagaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa      540
aatggtgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc      600
agcacctca cattgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc      660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca 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 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 ctgcatatgt cctgtcccag  | 60  |
| gttactctaa aagagtctgg ccctgggata ttgcggccct cccagaccct cagtctgact  | 120 |
| tgttctttct ctgggttttc actgagcact tttggtttga gtgtaggctg gattcgtcag  | 180 |
| ccttcaggga agggctctgga gtggctggca cacatttggt gggatgatga taagtactat | 240 |
| aaccagccc ttaagagtcg gtcacaatc tccaaggata cctccaaaaa ccagggtattc   | 300 |
| ctcaagatcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaataggg  | 360 |
| gcggacgccc ttccttttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctcagcc   | 420 |
| aaaacaacac ccccatcagt ctatccactg gccctgggt gtggagatac aactggttcc   | 480 |
| tccgtgacct ctgggtgcct ggtcaagggg tacttccctg agccagtgac tgtgacttgg  | 540 |
| aactctggat ccctgtccag cagtgtgcac accttcccag ctctcctgca gtctggactc  | 600 |
| tacactatga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggccaagtca gaccgtcacc  | 660 |

```

tgcagcggttg ctcacccagc cagcagcacc acggtggaca aaaaacttga gcccagcggg      720
cccatTTcaa caatcaaccc ctgtcctcca tgcaaggagt gtcacaaatg cccagctcct      780
aacctcgagg gtggaccatc cgtcttcacT ttccttccaa atatcaagga tgtactcatg      840
atctccctga cacccaaggt cacgtgtgtg gtggtggatg tgagcgagga tgacccagac      900
gtccagatca gctggtttgt gaacaacgtg gaagtacaca cagctcagac acaaaccat      960
agagaggatt acaacagtac tatccgggtg gtcagcacc tccccatcca gcaccaggac     1020
tggtatgagt gcaaggagtT caaatgcaag gtgaacaaca aagacctccc atcacccatc     1080
gagagaacca tctcaaaaaat taaagggcta gtcagagctc cacaagtata cactttgccg     1140
ccaccagcag agcagttgtc caggaaagat gtcagtctca cttgcctggT cgtgggcttc     1200
aaccctggag acatcagtgt ggagtggacc agcaatgggc atacagagga gaactacaag     1260
gacaccgcac cagttcttga ctctgacggt tcttacttca tatatagcaa gctcaatatg     1320
aaaacaagca agtggggagaa aacagattcc ttctcatgca acgtgagaca cgaggggtctg     1380
aaaaattact acctgaagaa gaccatctcc cgggtctccg 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 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 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 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 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 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 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 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 |

```
<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  |
| gatatttgt  | tgactcagac | tgaccctct  | gtacctgtca | ctcctggaga | gtcagtatcc | 120 |
| atctcctgca | ggtctagtaa | gagtctcctg | catagtaatg | gcaacactta | cttgatttgg | 180 |
| ttcctgcaga | ggccaggcca | gtctcctcag | ctcctgatat | atcggatgtc | caaccttgcc | 240 |
| tcaggagtcc | cagacagggt | cagtggcagt | gggtcaggaa | ctgctttcac | actgagaatc | 300 |
| agtagagtgg | aggctgagga | tgtgggtgtt | tattactgta | tgcaacatct | agaatatcct | 360 |
| ttcacgttcg | gctcggggac | aaagttggaa | ataaaacggg | ctgatgctgc | accaactgta | 420 |
| tccatcttcc | caccatccag | tgagcagtta | acatctggag | gtgcctcagt | cgtgtgcttc | 480 |
| ttgaacaact | tctaccccag | agacatcaat | gtcaagtgga | agattgatgg | cagtgaacga | 540 |
| caaaatggtg | tcctgaacag | ttggactgat | caggacagca | aagacagcac | ctacagcatg | 600 |
| agcagcacc  | 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"
```

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 116

&lt;211&gt; 1380

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;



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

<400> 116  
 atggaatgga gctgggtctc tctcttcttc ctgtcagtaa ctacaggtgt ccaactcccag 60  
 gttcagctgc aacagtctga cgctgagttg gtgaaacctg gagcttcagt gaagatatcc 120  
 tgcaagggtt ctggctacac cttcactgac catattattc actggatgaa gcagaggcct 180  
 gaacagggcc tggaatggat tggatatatt taccctagag atggttatat taagtacaat 240  
 gagaagttca agggcaaggc cacattgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300  
 cagggtcaaca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt tctgtgcaag gggttactat 360  
 tatgctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctcagc caaaacgaca 420  
 ccccatctg tctatccact ggcccctgga tctgctgccc aaactaactc catggtgacc 480  
 ctgggatgcc tgggtcaagg ctatttcctt gagccagtga cagtgcctg gaactctgga 540  
 tccctgtcca gcggtgtgca caccttccca gctgtcctgc agtctgacct ctacactctg 600  
 agcagctcag tgactgtccc ctccagcacc tggcccagcc agaccgtcac ctgcaacgtt 660  
 gcccacccgg ccagcagcac caaggtggac aagaaaattg tgcccagga ttgtggttgt 720  
 aagccttgca tatgtacagt cccagaagta tcactgtctt tcatcttccc cccaaagccc 780  
 aaggatgtgc tcaccattac tctgactcct aaggtcacgt gtgttggtgt agacatcagc 840  
 aaggatgatc ccgaggtcca gttcagctgg tttgtagatg atgtggaggt gcacacagct 900  
 cagacgcaac cccgggagga gcagttcaac agcactttcc gctcagtcag tgaacttccc 960  
 atcatgcacc aggactggct caatggcaag gagttcaaat gcaggggtcaa cagtgcagct 1020  
 ttccctgccc ccatcgagaa aaccatctcc aaaaccaaag gcagaccgaa ggctccacag 1080  
 gtgtacacca ttccacctcc caaggagcag atggccaagg ataaagtcag tctgacctgc 1140  
 atgataacag acttcttccc tgaagacatt actgtggagt ggcagtgga tgggcagcca 1200  
 gcgggagaact acaagaacac tcagcccatc atggacacag atggctctta cttcgtctac 1260  
 agcaagctca atgtgcagaa gagcaactgg gaggcaggaa atactttcac ctgctctgtg 1320  
 ttacatgagg gcctgcacaa ccaccatact gagaagagcc tctcccactc 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 | Lys | Ile | Val | Pro | Arg | Asp | Cys | Gly | 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 gttggtgctg atgttctgga ttcctgcttc cagaagtgat 60  
 gttttgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc 120  
 tcttcagat ctagtcagag cattgtacat agtattggaa acacctatatt agaatggtag 180  
 ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa ccgattttct 240  
 ggggtcccag agaggttcag tggcagtggg tcagggacag atttcacact caagatcagc 300  
 agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tactgctttc aagggttcaca tgttccattc 360  
 acgttcggct cggggacaaa gttggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420

atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480  
 aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540  
 aatggcggtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600  
 agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat 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 tgtcctcttg gtatcaacag ctacatgtgt ccactcccag  | 60   |
| gtccaactgc tgcagcctgg ggctgagctg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc  | 120  |
| tgcaagactt ctggctacac cttctccagc tactggatgc actgggtaaa gcagaggcct  | 180  |
| ggacaaggcc ttgagtggat cggaatgatt gatccttctg atgtttatac taactacaat  | 240  |
| ccaaagttca agggcaaggc cacattgact gttgacacat cctccagcac agcctacatg  | 300  |
| cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aaactactct  | 360  |
| ggggactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct cagccaaaac gacaccccca  | 420  |
| tctgtctatc cactggcccc tggatctgct gcccaaaacta actccatggg gaccctggga | 480  |
| tgcttggtca agggctatct ccctgagcca gtgacagtga cctggaactc tggatccctg  | 540  |
| tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc | 600  |
| tcagtgactg tcccctccag cacctggccc agccagaccg tcacctgcaa cgttgcccac  | 660  |
| ccggccagca gcaccaaggc ggacaagaaa attgtgcca gggattgtgg ttgtaagcct   | 720  |
| tgcatatgta cagtcccaga agtatcatct gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat   | 780  |
| gtgctcacca ttactctgac tcctaagggtc acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat | 840  |
| gatcccgagg tccagttcag ctggtttgta gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg  | 900  |
| caaccccggg aggagcagtt caacagcact ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg  | 960  |
| caccaggact ggctcaatgg caaggagttc aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct  | 1020 |
| gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc aaaggcagac cgaaggctcc acagggtgtac | 1080 |
| accattccac ctccaagga gcagatggcc aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata   | 1140 |
| acagacttct tccctgaaga cattactgtg gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag  | 1200 |
| aactacaaga aactcagcc catcatggac acagatggct cttacttcgt ctacagcaag   | 1260 |
| ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca ggaaatactt tcacctgctc tgtgttacat  | 1320 |

gagggcctgc acaaccacca tactgagaag agcctctccc actctcctgg 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 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg  
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe  
35 40 45

Ser Ser 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 Val 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<br>225             | Lys Val Asp Lys Lys<br>230 | Ile Val Pro Arg Asp<br>235 |
| Cys Ile Cys Thr<br>245 | Val Pro Glu Val Ser<br>250 | Val Phe Ile Phe Pro<br>255 |
| Lys Pro Lys Asp<br>260 | Val Leu Thr Ile Thr<br>265 | Leu Thr Pro Lys Val<br>270 |
| Val Val Val Asp<br>275 | Ile Ser Lys Asp<br>280     | Asp Pro Glu Val Gln<br>285 |
| Phe Val Asp Asp<br>290 | Val Glu Val His<br>295     | Thr Ala Gln Thr<br>300     |
| Glu Gln Phe Asn<br>305 | Ser Thr Phe Arg<br>310     | Ser Val Ser Glu<br>315     |
| His Gln Asp Trp<br>325 | Leu Asn Gly Lys<br>330     | Glu Phe Lys Cys<br>335     |
| Ala Ala Phe Pro<br>340 | Ala Pro Ile Glu<br>345     | Lys Thr Ile Ser<br>350     |
| Arg Pro Lys<br>355     | Ala Pro Gln Val<br>360     | Tyr Thr Ile Pro<br>365     |
| Met Ala Lys Asp<br>370 | Lys Val Ser Leu<br>375     | Thr Cys Met Ile<br>380     |
| Pro Glu Asp Ile<br>385 | Thr Val Glu Trp<br>390     | Gln Trp Asn Gly<br>395     |
| Asn Tyr Lys Asn<br>405 | Thr Gln Pro Ile<br>410     | Met Asp Thr Asp<br>415     |
| Val Tyr Ser Lys<br>420 | Leu Asn Val Gln<br>425     | Lys Ser Asn Trp<br>430     |
| Thr Phe Thr<br>435     | Cys Ser Val Leu<br>440     | His Glu Gly Leu<br>445     |
| Glu Lys Ser<br>450     | Leu Ser His Ser<br>455     | Pro Gly Lys                |

<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 cagcagtgat 60  
 gttttgatga cccaaattcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc 120  
 tctttagatg ctagtcagag cattgtccat agtaatggaa acacctatctt agaatggtag 180  
 ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa ccgattttct 240  
 ggggtcccag acaggttcag tggcagtgga tcagggacag atttcacact caagatcagc 300  
 agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tactgctttc aaggttcata tggtccgtgg 360  
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420  
 atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480  
 aacaacttct accccagaga catcaatgtc aagtgggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540  
 aatggtgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600  
 agcacctca cattgaccaa ggacgagtat 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 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 tgtggaactt gctattcctg atggcagctg cccaaagtgc ccaagcacag  | 60  |
| atccagttgg tacagtctgg acctgaactg aagaagcctg gagaggcagt caagatctcc  | 120 |
| tgcaagtctt ctgggtatac cttcacaacc tatggaatga gctgggtgaa acaggctcca  | 180 |
| ggaagggtt taaagtggat gggctggata aacacctact ctggagtgcc aacatatgct   | 240 |
| gatgacttca agggacggtt tgccttctct ttggaatcct ctgccagcac tgcctatttg  | 300 |
| cagatcaaca acctcaaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgcaag agggagggat  | 360 |
| ggttaccaag tggcctggtt tgcttactgg ggccaaggga cgctgggtcac tgtctctgca | 420 |
| gcaaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaactaac    | 480 |
| tccatggtga ccctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc | 540 |
| tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac | 600 |
| ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag ccagaccgtc  | 660 |
| acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg  | 720 |

gattgtgggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780  
 ccccaaagc ccaaggatgt gtcaccatt actctgactc ctaagggtcac gtgtgtttgtg 840  
 gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag 900  
 gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960  
 agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020  
 aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaaggcagaccg 1080  
 aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140  
 agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg 1200  
 aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260  
 tacttcgtct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320  
 acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac 1380  
 tctcctggta aatga 1395

<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

|   |     |
|---|-----|
| atgtttctcac tagctcttct cctcagtcctt cttctcctct gtgtctctga ttctagggca | 60  |
| gaaacaactg tgaccagtc tccagcatcc ctgtccatgg ctataggaga taaagtcacc    | 120 |
| atcagatgca taaccagcac tgatattgat gatgatatga actgggtcca gcagaagcca   | 180 |
| ggggaacctc ctaagctcct tatttcagaa ggcaatactc ttcgtcctgg agtcccatcc   | 240 |
| cgattctccg gcagtggcta tggtagagat tttattttta caattgaaaa catgctctct   | 300 |
| gaagatgttg cagattacta ctgtttgcaa agtgataact tgccgtacac gttcggaggg   | 360 |
| gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca   | 420 |
| tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac   | 480 |
| cccagagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tgggtgtcctg  | 540 |
| aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcaca   | 600 |
| ttgaccaagg acgagtatga 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 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 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

&lt;210&gt; 128

&lt;211&gt; 1374

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

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

&lt;400&gt; 128

atgggatgga gctgtatcat tgtcctcttg gtatcaacag ctacaggtgt ccactcccag

60

```

gtccaactgc agcagcctgg ggctgagctg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc 120
tgcaaggctt ctggctacac cttaccaac tactggatgc actgggtaaa gcagaggcct 180
ggacaaggcc ttgagtggat cggaatgatt gatccttctg atagttatac taactacaat 240
ccaaagtcca agggtaaggc cacattgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg 300
cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aaactactct 360
ggggactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct cagccaaaac gacacccccca 420
tctgtctatc cactggcccc tggatctgct gcccaaacta actccatggg gaccctggga 480
tgcttggtca agggctatct ccctgagcca gtgacagtga cctggaactc tggatccctg 540
tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc 600
tcagtgactg tccccctcag cacctggccc agccagaccg tcacctgcaa cgttgcccac 660
ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa attgtgcca gggattgtgg ttgtaagcct 720
tgcatatgta cagtcccaga agtatcatct gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat 780
gtgctcacca ttactctgac tcctaaggctc acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat 840
gatcccagg tccagttcag ctggtttgta gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg 900
caaccccgga aggagcagtt caacagcact ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg 960
caccaggact ggctcaatgg caaggagttc aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct 1020
gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac 1080
accattccac ctccaagga gcagatggcc aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata 1140
acagacttct tccctgaaga cattactgtg gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag 1200
aactacaaga aactcagcc catcatggac acagatggct cttacttcgt ctacagcaag 1260
ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca ggaataactt tcacctgctc tgtgttacat 1320
gagggcctgc acaaccacca tactgagaag agcctctccc actctcctgg taaa 1374

```

&lt;210&gt; 129

&lt;211&gt; 458

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

&lt;400&gt; 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 gttggtgctg atgttctgga ttcctgcttc cagcagtgat     | 60  |
| gttttgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc     | 120 |
| tcttgcagat ctagtacagag cattgtacat agtaatggaa acacctatattt agaatgggtac | 180 |
| ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa ccgattttct     | 240 |
| gggggtcccag acaggttcag tggcagtgga tcagggacag atttcacact caagatcagc    | 300 |
| agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tattgctttc aagggtcata tgttccgtgg     | 360 |
| acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc     | 420 |
| atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg     | 480 |
| aacaacttct accccagaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa     | 540 |
| aatggtgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc     | 600 |



agcaccctca cattgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660  
actcacaaga catcaacttc acccattgtc 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 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 taaaagggtg ccagtgtgag      60
gtgcagctgg tggaatctgg gggaggctta gtgaagcctg gaggggccct gaaactctcc      120
tgtgcagcct ctggattcac ttccagtgac tatgccatgt cttgggttcg ccagactccg      180
gaaaagaggg tggagtgggt cgcaaccatt agtgatgggt gtacttacac ctactatcca      240
gacaatgtaa agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacaa cctgtacctg      300
caaatgagcc atctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag agaatgggggt      360
gattacgacg gatttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctcggccaaa      420
acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccacaa taactccatg      480
gtgaccctgg gatgcctggg caagggttat ttccctgagc cagtgcagct gacctggaac      540
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttccagctg tcctgcagtc tgacctctac      600
actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc agcacctggc ccagccagac cgtcacctgc      660
aacgttgccc acccgccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt      720
ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca      780
aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac      840
atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac      900
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtga      960
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt     1020
gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct     1080
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg     1140
acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg     1200
cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc     1260
gtctacagca agtcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc     1320
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc cactctcct     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 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys  
 20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
 35 40 45

Ser 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 Thr 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 Lys Thr Thr Pro Pro  
 130 135 140

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met  
 145 150 155 160

Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 165 170 175

Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 180 185 190

Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val  
 195 200 205

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

<210> 134

<211> 708

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> source

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

<400> 134  
 atggacatga gggttcctgc tcacgttttt ggcttcttgt tgctctgggt tccaggtacc 60  
 agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccttat ctgcctctct gggagaaaga 120  
 gtcagtctca cttgtcgggc aagtcaggaa attagtgggt acttaagctg gcttcagcag 180  
 aaaccagatg gaactattaa acgcctgac tacgccgcat ccactttaga ttctgggtgtc 240  
 ccaaaaaggt tcagtggcag taggtctggg tcagattatt ctctcaccat cggcagcctt 300  
 gagtctgaag atcttgaga ctattactgt ctacaatatg atagttatcc gtacacgttc 360  
 ggagggggga ccaagctgga aataaaacgg gctgatgctg caccaactgt atccatcttc 420  
 ccaccatcca gtgagcagtt aacatctgga ggtgcctcag tcgtgtgctt cttgaacaac 480  
 ttctacccca gagacatcaa tgtcaagtgg aagattgatg gcagtgaacg acaaaatggt 540  
 gtcctgaaca gttggactga tcaggacagc aaagacagca cctacagcat gagcagcacc 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  
 ctaatacgac tcactatagg gcaagcagtg gtatcaacgc agagt

45

<210> 138  
 <211> 22  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

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

<400> 138  
 стаатасгас тсactatagg 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  
 gccagtggat agacagatgg ggggtgtcg 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  
 ggccagtgga tagactgatg ggggtgttgt 30

<210> 143  
 <211> 28  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

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

праймер"

<400> 143  
ggaggaacca gttgtatctc cacaccca 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  
caggaacag statgacc 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 tgggtggaatc tggcggtggg cttgtacaac caggaggctc cctcagactg 60  
 agttgtgccg cttcaggggt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca 120  
 cccgggaaag gactggagtg ggttgccact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac 180  
 cctgacaatg tgaagggctg gttcaccatt tccaggggata acgcaaagaa cagtctctac 240  
 ctgcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg 300  
 ggagattatg atggggttga 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 tgggtggaatc tggcggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg 60  
agttgtgccg cttcaggggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatggat caggcaagca 120  
cccgaggaaag gactggagtg ggtagcact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac 180  
cctgacaatg tgaagggctg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac 240  
cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct 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 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

&lt;210&gt; 153

&lt;211&gt; 357

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

&lt;400&gt; 153

caagttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg 60  
 agttgtgccg cttcaggggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatggat caggcaagca 120  
 cccgggaaag gactggagtg ggtagcact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac 180  
 cctgactccg tgaagggctg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac 240  
 cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg 300  
 ggagattatg atggggttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct 357

&lt;210&gt; 154

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

&lt;400&gt; 154

Gln 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 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 tgggtggaatc tggcgggtggg cttgttaaagc caggaggctc cctcagactg 60  
 agttgtgccg cttcaggggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca 120  
 cccgggaaag gactggagtg ggtagcact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac 180  
 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggaata acgcaaagaa cagtctctat 240  
 ttgcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct 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 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 tggcgggtggg cttgtacagc caggaggctc cctcagactg 60  
 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca 120  
 cccgggaaag gactggagtg ggtttcaact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac 180  
 cctgacaatg tgaaggggtcg gttcaccatt tccagggaata acagcaagaa cacactctat 240  
 ctccagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg 300  
 ggagattatg atggggttga 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 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

cagggttcagc tgggtggaatc tggcggtggg gtagtacaac caggacgggc cctcagactg 60  
 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca 120  
 cccgggaaag gactggagtg ggttgccact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac 180  
 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata actcaaagaa caccctctat 240  
 ctccaaatga gtagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg 300  
 ggagattatg atgggtttga ctattggggc 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 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  
gaggttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg 60  
agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca 120  
cccgaggaaag gactggagtg ggttgccact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac 180  
cctgacaatg tgaaggggtcg gttcaccatt tccagggtata acgcaaagaa cagtctctac 240  
cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg 300  
ggagattatg atggggttga 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 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> 163  
<211> 321  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

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

<400> 163  
gatattcagt tgacccaatc acctagcttc ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc 60  
ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggtagca acagaagccc 120  
ggaaaagccc ctaagctgtt gatctatgct gcgtagcact tggatagcgg tgtcccagag 180  
cgattctccg gttctggctc cggaacagag ttactctga caatttctag ccttcagcca 240  
gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag 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  
 gatattcaga tgacccaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc 60  
 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctgggtttca acagaagccc 120  
 ggaaaggccc cgaagagctt gatctatgct gcgtaacct tggatagcgg tgtcccagat 180  
 cgattctccg gttctggctc cggaaccgac ttactctga caatttctag ccttcagcca 240  
 gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag 300  
 ggactaaac 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 acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc 60  
 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctgggtatca acagaagccc 120  
 ggaaaagccc caaagagggt gatctatgct gcgtaacct tggatagcgg tgtcccagagt 180  
 cgattctccg gttctggctc cggaaccgag ttactctga caatttctag ccttcagcca 240  
 gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag 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 acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc 60  
 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct ggggtacctgt cctgggtacca acagaagccc 120  
 ggaaaggccc ccaagctgtt gatctatgct gcgtaacct tggatagcgg tgtcccgagt 180  
 cgattctccg gttctggctc cggaacagac ttacttttta caatttctag ccttcagcca 240  
 gaggacatcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag 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 acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc 60

ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct ggggtacctgt cctgggtatca acagaagccc 120

ggaaaaagccc ctaagctggt gatctatgct gcgtaacct tggatagcgg tgtcccaggt 180  
 cgattctccg gttctggctc cggaactgac ttactctga caatttctag ccttcagcca 240  
 gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag 300  
 ggactaaac 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 acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc 60  
 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggctgca acagaagccc 120  
 ggaggcgcca tcaagagggt gatctatgct gcgtaacct tggatagcgg tgtcccaggt 180  
 cgattctccg gttctggctc cggaagtgcac tacactctga caatttctag ccttcagcca 240

gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag 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  
gcctcaaca aaggaccaag tgtgttccca ctgccccta gcagcaagag tacatccggg 60  
ggcactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc 120  
tggaacagtg gagcactcac ttctggtgtc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct 180  
ggcctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc 240  
tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc 300  
aagagctgcg acaagactca cacttgctcc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggt 360  
cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc 420

gaggtgacat gtgttgttgt agacgtttcc caccaggacc cagagggttaa gttcaactgg 480  
 tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat 540  
 agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactggct caacggcaaa 600  
 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt 660  
 aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccacccag tagagaggaa 720  
 atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc 780  
 gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac ccccccagtg 840  
 ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgcgtg 900  
 cagcagggtg acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa cactacacc 960  
 cagaagtcac tgagcctgag cccagggaag 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 agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg 120

tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300  
 aaatgttgtg tcgagtgtccc accgtgtccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360  
 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 420  
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480  
 gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540  
 gtggtcagcg tcctcacctg tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600  
 aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 660  
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720  
 caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcg cgtggagtgg 780  
 gagagcaatg ggagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840  
 ggctcttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 900  
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 960  
 tccctgtctc cgggtaaa 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 ttccaccta gcgatgagca gctgaaaagc 60

ggtactgcct ctgtcgtatg cttgctcaac aacttttacc cacgtgaggc taagggtgcag 120

tggaagtgg ataatgcact tcaatctgga aacagtcaag agtccgtgac agaacaggac 180  
 agcaaagact caacttattc actctcttcc accctgactc tgtccaaggc agactatgaa 240  
 aaacacaagg tatacgctg cgagggtaca 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 taaaaggtgt ccagtgtgag 60  
 gtgcagctgg tggaatctgg gggaggctta gtgaagcctg gagggtcctt gaaactctcc 120  
 tgtgcagcct ctggattcac tttcagtgac tatgccatgt cttgggttcg ccagactccg 180  
 gaaaagaggc tggagtgggt cgcaaccatt agtgatggtg gtacttacac ctactatcca 240

gacaatgtaa agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacaa cctgtacctg 300  
 caaatgagcc atctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag agaatgggggt 360  
 gattacgacg gatttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctcggcctca 420  
 aaaaaaggac caagtgtgtt cccactcgcc cctagcagca agagtacatc cgggggcact 480  
 gcagcactcg gctgcctcgt caaggattat tttccagagc cagtaaccgt gagctggaac 540  
 agtggagcac tcacttctgg tgtccatact tttcctgctg tcctgcaaag ctctggcctg 600  
 tactcactca gctccgctgt gaccgtgcc a tttcatctc tgggcactca gacctacatc 660  
 tgtaatgtaa accacaagcc tagcaatact aaggctcgata agcgggtgga acccaagagc 720  
 tgcgacaaga ctcacacttg tcccccatgc cctgcccctg aacttctggg cgggtcccagc 780  
 gtctttttgt tcccacaaa gcctaaagat actctgatga taagtagaac acccgagggtg 840  
 acatgtgttg ttgtagacgt ttcccacgag gaccagagg ttaagttcaa ctggtacgtt 900  
 gatggagtcg aagtacataa tgctaagacc aagcctagag aggagcagta taatagtaca 960  
 taccgtgtag tcagtgttct cacagtgtg caccaagact ggctcaacgg caaagaatac 1020  
 aaatgcaaag tgtccaacaa agcactccca gccctatcg agaagactat tagtaaggca 1080  
 aaggggcagc ctctgtgaacc acaggtgtac actctgccac ccagtagaga ggaaatgaca 1140  
 aagaaccaag tctcattgac ctgcctggtg aaaggcttct accccagcga catcgccgtt 1200  
 gagtgggaga gtaacggtca gcctgagaac aattacaaga caaccccccc agtgctggat 1260  
 agtgacgggt ctttctttct gtacagtaag ctgactgtgg acaagtcccg ctggcagcag 1320  
 ggtaacgtct tcagctgttc cgtgatgcac gaggcattgc acaaccacta caccagaag 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 Gly Leu Val Lys  
 20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
 35 40 45

Ser 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 Thr 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 tcacgttttt ggcttcttgt tgctctgggt tccaggtagc | 60  |
| agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccttat ctgcctctct gggagaaaga | 120 |
| gtcagtctca cttgtcgggc aagtcaggaa attagtgggt acttaagctg gcttcagcag | 180 |
| aaaccagatg gaactattaa acgcctgac tacgccgcac ccactttaga ttctgggtgc  | 240 |
| ccaaaaaggt tcagtggcag taggtctggg tcagattatt ctctcaccat cggcagcctt | 300 |
| gagtctgaag atcttgcaga ctattactgt ctacaatatg atagttatcc gtacacgttc | 360 |
| ggagggggga ccaagctgga aataaaacgc acagtcgccg ctccctccgt gttcatcttt | 420 |
| ccaccaagtg atgagcaact gaagtctggg actgcttcag tcgtgtgtct gctgaacaat | 480 |
| ttctaccctc gagaagccaa agtccaatgg aaggtagaca acgcactgca gtccggcaat | 540 |
| agccaagaat cagttaccga acaggattca aaggacagta catattccct gagcagcact | 600 |
| ctgaccctgt caaaggccga ttacgagaaa cacaaggtct atgcttgcca agtgacacat | 660 |

cagggactgt ccagcccagt gacaaaatct ttttaaccgtg 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 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 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

&lt;210&gt; 185

&lt;211&gt; 1413

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

&lt;400&gt; 185

```

atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct ccgggggtgct      60
aggtgcgagg tttagctggg ggaatctggc ggtgggcttg tacaaccagg aggtccctc      120
agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgctc      180
caagcaccgg ggaaggact ggagtggtt gccactatca gcatggcg aacgtatacc      240
tattaccctg acaatgtgaa ggtcgggtc accatttcca gggataacgc aaagaacagt      300
ctctacctgc agatgaacag cctgagggtg gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga      360
gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt      420
tctgcctcaa caaaggacc aagtgtgttc cactcgcgcc ctagcagcaa gagtacatcc      480
gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg      540
agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc      600
tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag      660
acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa      720
cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc      780
gggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca      840
cccgaggatga catgtgttgt ttagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac      900
tggtacgttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat      960
aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtctg accaagactg gctcaacggc     1020
aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gactcccag cccctatcga gaagactatt     1080
agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag     1140
gaaatgacaa agaaccaagt ctattgacc tgcttggtga aaggcttcta cccagcgac     1200
atcgccgttg agtgggagag taacggctcag cctgagaaca attacaagac aaccccccca     1260
gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccg     1320
tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac     1380
accagaagt cactgagcct gagcccaggg aag                                     1413

```

&lt;210&gt; 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 15

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

<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  
 aggtgccaaag ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc 120  
 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atggatcagg 180  
 caagcacccg ggaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc 240  
 tattaccctg acaatgtgaa gggtcggttc accattttcca gggataacgc aaagaacagt 300  
 ctctaccttc agatgaacag cctgagggtc gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga 360  
 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt 420  
 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc cactcgcgcc ctagcagcaa gagtacatcc 480  
 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg 540  
 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc 600  
 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag 660  
 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa 720  
 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc 780  
 ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca 840  
 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac 900  
 tgggtacgttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat 960  
 aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgctgc accaagactg gctcaacggc 1020  
 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt 1080  
 agtaaggcaa aggggagcgc tcgtgaacca cagggtgtaca ctctgccacc cagtagagag 1140  
 gaaatgacaa agaaccaagt ctattgacc tgcctgggtga aaggcttcta cccagcgcac 1200  
 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca 1260  
 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc 1320  
 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac 1380  
 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag 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 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

&lt;210&gt; 189

&lt;211&gt; 1413

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

&lt;400&gt; 189

atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct ccggggtgct 60

aggtgccaaag ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc 120

agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atggatcagg 180

caagcacccg ggaaaggact ggagtggggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc 240

tattaccctg actccgtgaa gggtcggttc accattttcca gggataacgc aaagaacagt 300  
ctctaccttc agatgaacag cctgagggtc gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga 360  
gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt 420  
tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactcggcc ctagcagcaa gagtacatcc 480  
gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg 540  
agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc 600  
tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag 660  
acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa 720  
cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc 780  
gggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca 840  
cccagagtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac 900  
tggtacgttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat 960  
aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtctg accaagactg gctcaacggc 1020  
aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt 1080  
agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca cagggtgtaca ctctgccacc cagtagagag 1140  
gaaatgacaa agaaccaagt ctatttgacc tgcttggtga aaggcttcta cccagcgac 1200  
atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aaaaaaaaa 1260  
gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcctgc 1320  
tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac 1380  
accagaagt 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 ccgggggtgct | 60  |
| aggtgccaaag ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc | 120 |
| agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atggatcagg  | 180 |
| caagcacccg ggaaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc  | 240 |
| tattaccctg actccgtgaa gggtcggttc accattttcca gggataacgc aaagaacagt | 300 |
| ctctaccttc agatgaacag cctgagggtt gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga  | 360 |
| gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt  | 420 |
| tctgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc | 480 |
| gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg  | 540 |
| tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc  | 600 |
| tcaggactct actccctcag cagcgtgggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag | 660 |

```

acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag      720
cgcaaattgt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc      780
ttctctttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg      840
tgcggtggtg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac      900
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc      960
cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag     1020
tgcaagggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaaa     1080
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag     1140
aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag     1200
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc     1260
gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg     1320
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc     1380
ctctccctgt ctccgggtaa 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 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 |

```
<210> 193
<211> 1413
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

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

Стр.: 190

aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt 1080  
 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag 1140  
 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatgacc tgcctggtga aaggcttcta cccagcgac 1200  
 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aaccccccca 1260  
 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc 1320  
 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcatgca 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 Leu Trp  
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu 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 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

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<sub>180</sub> Ser Trp Asn Ser Gly<sub>185</sub> Ala Leu Thr Ser Gly<sub>190</sub> Val His  
 Thr Phe Pro<sub>195</sub> Ala Val Leu Gln Ser<sub>200</sub> Ser Gly Leu Tyr Ser<sub>205</sub> Leu Ser Ser  
 Val<sub>210</sub> Thr Val Pro Ser<sub>215</sub> Ser Leu Gly Thr Gln<sub>220</sub> Thr Tyr Ile Cys  
 Asn<sub>225</sub> Val Asn His Lys Pro<sub>230</sub> Ser Asn Thr Lys Val<sub>235</sub> Asp Lys Arg Val Glu<sub>240</sub>  
 Pro Lys Ser Cys Asp<sub>245</sub> Lys Thr His Thr Cys<sub>250</sub> Pro Pro Cys Pro Ala<sub>255</sub> Pro  
 Glu Leu Leu Gly<sub>260</sub> Gly Pro Ser Val Phe<sub>265</sub> Leu Phe Pro Pro Lys<sub>270</sub> Pro Lys  
 Asp Thr Leu<sub>275</sub> Met Ile Ser Arg Thr<sub>280</sub> Pro Glu Val Thr Cys<sub>285</sub> Val Val Val  
 Asp Val<sub>290</sub> Ser His Glu Asp Pro<sub>295</sub> Glu Val Lys Phe Asn<sub>300</sub> Trp Tyr Val Asp  
 Gly<sub>305</sub> Val Glu Val His Asn<sub>310</sub> Ala Lys Thr Lys Pro<sub>315</sub> Arg Glu Glu Gln Tyr<sub>320</sub>  
 Asn Ser Thr Tyr Arg<sub>325</sub> Val Val Ser Val Leu<sub>330</sub> Thr Val Leu His Gln<sub>335</sub> Asp  
 Trp Leu Asn Gly<sub>340</sub> Lys Glu Tyr Lys Cys<sub>345</sub> Lys Val Ser Asn Lys<sub>350</sub> Ala Leu  
 Pro Ala Pro<sub>355</sub> Ile Glu Lys Thr Ile<sub>360</sub> Ser Lys Ala Lys Gly<sub>365</sub> Gln Pro Arg  
 Glu Pro<sub>370</sub> Gln Val Tyr Thr Leu<sub>375</sub> Pro Pro Ser Arg Glu<sub>380</sub> Glu Met Thr Lys  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr<sub>390</sub> Cys Leu Val Lys Gly<sub>395</sub> Phe Tyr Pro Ser Asp<sub>400</sub>  
 Ile Ala Val Glu<sub>405</sub> Trp Glu Ser Asn Gly Gln<sub>410</sub> Pro Glu Asn Asn Tyr<sub>415</sub> Lys  
 Thr Thr Pro<sub>420</sub> Val Leu Asp Ser Asp<sub>425</sub> Gly Ser Phe Phe Leu<sub>430</sub> Tyr Ser  
 Lys Leu Thr<sub>435</sub> Val Asp Lys Ser Arg<sub>440</sub> Trp Gln Gln Gly Asn<sub>445</sub> Val Phe Ser

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 atgggtgctc 180  
 caagcacccg ggaaaggact ggagtgggtt tcaactatca gcgatggcgg aacgtatacc 240  
 tattaccctg acaatgtgaa gggtcgggtc accatttcca gggataacag caagaacaca 300  
 ctctatctcc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga 360  
 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt 420  
 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactcggcc ctagcagcaa gagtacctcc 480  
 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg 540  
 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc 600  
 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag 660  
 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa 720  
 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc 780  
 ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca 840  
 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac 900  
 tggtagcttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat 960  
 aatagtagat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtctg accaagactg gctcaacggc 1020  
 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gactcccag cccctatcga gaagactatt 1080  
 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag 1140  
 gaaatgacaa agaaccaagt ctattgacc tgcctgggtg aaggcttcta cccagcgcac 1200  
 atcgccgttg agtgggagag taacggctcag cctgagaaca attacaagac aaccccccca 1260  
 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccg 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 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 ccggggtgct      60
aggtgccagg ttcagctggt ggaatctggc ggtggggtag tacaaccagg acggtccctc      120
agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc      180
caagcacccg ggaagaggact ggagtgggtt gccactatca gcgatggcgg aacgtatacc      240
tattaccctg acaatgtgaa gggtcggttc accatttcca gggataactc aaagaacacc      300
ctctatctcc aaatgagtag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga      360
gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt      420
tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactcggc ctagcagcaa gagtacatcc      480
ggggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg      540
agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttcctgctgt cctgcaaagc      600
tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag      660
acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa      720
cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc      780
gggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca      840
cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac      900
tggtacgttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat      960
aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtctg accaagactg gctcaacggc     1020
aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcaactcccag cccctatcga gaagactatt     1080
agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca cagggtgtaca ctctgccacc cagtagagag     1140
gaaatgacaa agaaccaagt ctatttgacc tgcctgggtga aaggcttcta cccagcgac     1200
atcgccgttg agtgggagag taacggctcag cctgagaaca attacaagac aaccccccca     1260
gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccg     1320
tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac     1380
accagaagt cactgagcct gagcccaggg 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 ccgggggtgct 60

aggtgcgagg ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggtccctc 120

agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgct atgggtgctc 180

```

caagcaccg ggaaggact ggagtgggt gccactatca gcgatggcg aacgtatacc 240
tattaccctg acaatgtgaa gggtcggttc accatttcca gggataacgc aaagaacagt 300
ctctaccttc agatgaacag cctgagggtc gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga 360
gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt 420
tctgcctcaa caaaggacc aagtgtgttc cactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc 480
gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg 540
agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc 600
tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag 660
acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa 720
cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc 780
ggccccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca 840
cccagggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac 900
tggtacgttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat 960
aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtctg accaagactg gctcaacggc 1020
aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt 1080
agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca cagggtgtaca ctctgccacc cagtagagag 1140
gaaatgacaa agaaccaagt ctattgacc tgcctgggtga aaggcttcta cccagcgac 1200
atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca 1260
gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcgagc 1320
tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac 1380
accagaagt 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 Trp  
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu 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 Val Arg Gln Ala Pro Gly

|            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| 50         |            | 55         |            | 60         |
| Lys<br>65  | Gly        | Leu        | Glu        | Trp        |
|            | Val<br>70  | Ala        | Thr        | Ile        |
|            |            | Ser        | Asp<br>75  | Gly        |
|            |            |            | Gly        | Thr        |
|            |            |            | Tyr        | Thr<br>80  |
| Tyr        | Tyr        | Pro        | Asp        | Asn        |
|            |            | Val<br>85  | Lys        | Gly        |
|            |            |            | Arg        | Phe        |
|            |            |            |            | Thr<br>90  |
|            |            |            | Ile        | Ser        |
|            |            |            | Arg        | Asp<br>95  |
| Ala        | Lys        | Asn        | Ser        | Leu        |
|            |            | 100        |            | Gln        |
|            |            |            |            | Met<br>105 |
|            |            |            | Asn        | Ser        |
|            |            |            | Leu        | Arg        |
|            |            |            |            | Ala<br>110 |
|            |            |            | Glu        | Asp        |
| Thr        | Ala        | Val<br>115 | Tyr        | Tyr        |
|            |            |            | Cys        | Ala        |
|            |            |            |            | Arg<br>120 |
|            |            |            | Glu        | Trp        |
|            |            |            | Gly        | Asp        |
|            |            |            | Tyr<br>125 | Asp        |
|            |            |            | Gly        | Phe        |
| Asp        | Tyr<br>130 | Trp        | Gly        | Gln        |
|            |            |            | Gly        | Thr        |
|            |            |            |            | 135        |
|            |            |            | Leu        | Val        |
|            |            |            | Thr        | Val        |
|            |            |            |            | Ser<br>140 |
|            |            |            | Ser        | Ala        |
|            |            |            | Ser        | Thr        |
| Lys<br>145 | Gly        | Pro        | Ser        | Val        |
|            |            |            |            | Phe<br>150 |
|            |            |            | Pro        | Leu        |
|            |            |            | Ala        | Pro        |
|            |            |            |            | Ser<br>155 |
|            |            |            | Ser        | Lys        |
|            |            |            | Ser        | Thr        |
|            |            |            |            | Ser<br>160 |
| Gly        | Gly        | Thr        | Ala        | Ala        |
|            |            |            |            | 165        |
|            |            |            | Leu        | Gly        |
|            |            |            | Cys        | Leu        |
|            |            |            |            | Val<br>170 |
|            |            |            | Lys        | Asp        |
|            |            |            | Tyr        | Phe        |
|            |            |            |            | Pro<br>175 |
|            |            |            | Glu        |            |
| Pro        | Val        | Thr        | Val<br>180 | Ser        |
|            |            |            | Trp        | Asn        |
|            |            |            |            | Ser        |
|            |            |            |            | Gly<br>185 |
|            |            |            | Ala        | Leu        |
|            |            |            | Thr        | Ser        |
|            |            |            |            | Gly<br>190 |
|            |            |            | Val        | His        |
| Thr        | Phe        | Pro        | Ala        | Val        |
|            |            | 195        |            | Leu        |
|            |            |            | Gln        | Ser        |
|            |            |            |            | 200        |
|            |            |            | Ser        | Gly        |
|            |            |            | Leu        | Tyr        |
|            |            |            |            | Ser<br>205 |
|            |            |            | Leu        | Ser        |
|            |            |            | Ser        |            |
| Val        | Val        | Thr        | Val        | Pro        |
|            | 210        |            |            | Ser        |
|            |            |            |            | 215        |
|            |            |            | Ser        | Leu        |
|            |            |            | Gly        | Thr        |
|            |            |            |            | Gln<br>220 |
|            |            |            | Thr        | Tyr        |
|            |            |            | Ile        | Cys        |
| Asn<br>225 | Val        | Asn        | His        | Lys        |
|            |            |            |            | Pro        |
|            |            |            |            | 230        |
|            |            |            | Ser        | Asn        |
|            |            |            | Thr        | Lys        |
|            |            |            |            | Val<br>235 |
|            |            |            | Asp        | Lys        |
|            |            |            | Arg        | Val        |
|            |            |            |            | Glu<br>240 |
| Pro        | Lys        | Ser        | Cys        | Asp        |
|            |            |            |            | 245        |
|            |            |            | Lys        | Thr        |
|            |            |            | His        | Thr        |
|            |            |            |            | Cys<br>250 |
|            |            |            | Pro        | Pro        |
|            |            |            | Cys        | Pro        |
|            |            |            |            | Ala<br>255 |
|            |            |            | Pro        | Lys        |
|            |            |            | Pro        | Lys        |
| Glu        | Leu        | Leu        | Gly        | Gly        |
|            |            |            |            | 260        |
|            |            |            | Pro        | Ser        |
|            |            |            | Val        | Phe        |
|            |            |            |            | 265        |
|            |            |            | Leu        | Phe        |
|            |            |            | Pro        | Pro        |
|            |            |            |            | Lys<br>270 |
|            |            |            | Pro        | Lys        |
|            |            |            | Pro        | Lys        |
| Asp        | Thr        | Leu        | Met        | Ile        |
|            |            | 275        |            | Ser        |
|            |            |            | Arg        | Thr        |
|            |            |            |            | 280        |
|            |            |            | Pro        | Glu        |
|            |            |            | Val        | Thr        |
|            |            |            |            | Cys<br>285 |
|            |            |            | Val        | Val        |
|            |            |            | Val        | Val        |
| Asp        | Val        | Ser        | His        | Glu        |
|            | 290        |            |            | Asp        |
|            |            |            |            | Pro        |
|            |            |            |            | 295        |
|            |            |            | Glu        | Val        |
|            |            |            | Lys        | Phe        |
|            |            |            |            | Asn<br>300 |
|            |            |            | Trp        | Tyr        |
|            |            |            | Val        | Asp        |
| Gly        | Val        | Glu        | Val        | His        |
|            |            |            |            | Asn        |
|            |            |            |            | 310        |
|            |            |            | Ala        | Lys        |
|            |            |            | Thr        | Lys        |
|            |            |            |            | Pro        |
|            |            |            |            | 315        |
|            |            |            | Arg        | Glu        |
|            |            |            | Glu        | Gln        |
|            |            |            |            | Tyr<br>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

&lt;210&gt; 201

&lt;211&gt; 708

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полинуклеотид"

&lt;400&gt; 201

|  |     |
|--|-----|
| atggacatga ggggtgcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct | 60  |
| cgttgcgata ttcagttgac ccaatcacct agcttcctct cagcttccgt gggcgacaga  | 120 |
| gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtaccaacag  | 180 |
| aagcccggaa aagcccctaa gctgttgatc tatgctgcgt caaccttgga tagcgggtgc  | 240 |
| ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga acagagttca ctctgacaat ttctagcctt  | 300 |
| cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt  | 360 |
| gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc  | 420 |
| ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac  | 480 |
| ttttaccacac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac | 540 |

agtcgaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttccacc 600  
 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga gggttacacac 660  
 cagggtttgt ctagtctgt 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  
 65 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 gggtgcccg c tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct      60
cgttgcgata ttcatgatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga      120
gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtttcaacag      180
aagccccgaa aggccccgaa gagcttgatc tatgctgcgt caaccttgga tagcgggtgc      240
ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga accgacttta ctctgacaat ttctagcctt      300
cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacatTT      360
gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg ccccgagcgt gttcattttc      420
ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac      480
ttttaccacac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac      540
agtcaagagt cctgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttccacc      600
ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggat 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 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 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 gggtgcccg ctaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct 60

cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga 120

gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtatcaacag 180

aagcccggaa aagcccaaaa gaggttgatc tatgctgcgt caaccttgga tagcgggtgc 240



```

ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga accgagttca ctctgacaat ttctagcctt      300
cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtagc acagctatcc ctatacattt      360
gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc      420
ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggc actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac      480
ttttaccacac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac      540
agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttccacc      600
ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga gggtacacac      660
cagggtttgt ctagtctgt 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 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 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 ggggtgcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct | 60  |
| cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga  | 120 |
| gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtaccaacag  | 180 |
| aagcccggaa agggcccca gctgttgatc tatgtctcgt caaccttgga tagcgggtgc   | 240 |
| ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga acagacttta cttttacaat ttctagcctt  | 300 |
| cagccagagg acatcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacat    | 360 |
| gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg ccccagcgt gttcattttc   | 420 |
| ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggc actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac  | 480 |
| ttttaccacac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac | 540 |
| agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttccacc  | 600 |
| ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac  | 660 |
| caggggtttgt ctagtctgtg 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 ggggtgcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct 60  
 cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagttctt cagcttccgt gggcgacaga 120  
 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtatcaacag 180  
 aagcccggaa aagcccctaa gctgttgatc tatgtgcgt caaccttgga tagcggtgtc 240  
 ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga actgacttca ctctgacaat ttctagcctt 300  
 cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt 360  
 gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg ccccagcgt gttcattttc 420  
 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac 480  
 ttttaccac gtgaggctaa ggtgcagtg aaagtggata atgcacttca atctggaaac 540  
 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttcacc 600  
 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac 660  
 cagggtttgt ctagtcctgt 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  
 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 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 ggggtgcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct | 60  |
| cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga  | 120 |
| gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gctgcaacag  | 180 |
| aagcccggag gcgccatcaa gaggttgatc tatgctgcgt caaccttgga tagcgggtgc  | 240 |
| ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga agtgactaca ctctgacaat ttctagcctt  | 300 |
| cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt  | 360 |
| gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc  | 420 |
| ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac  | 480 |
| ttttaccacac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac | 540 |
| agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttccacc  | 600 |
| ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggat acgcctgcga ggttacacac   | 660 |
| caggggtttgt ctagtcctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt              | 708 |

<210> 212

<211> 236

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

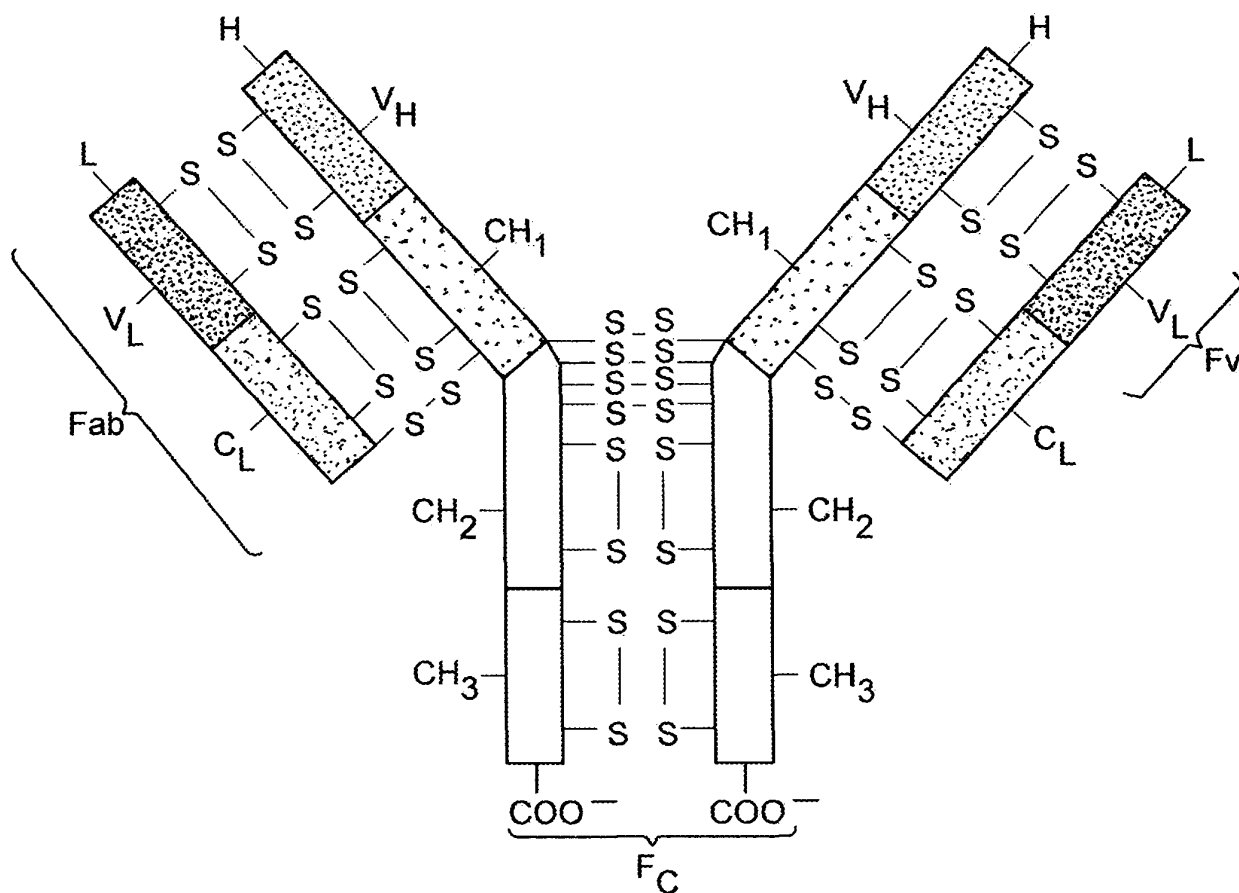
&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /note="Описание искусственной последовательности: Искусственный полипептид"

&lt;400&gt; 212

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly 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 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 варибельной области тяжелой цепи

## Антитело

|       |     | CDR1                                  | CDR2                                    |
|-------|-----|---------------------------------------|---|
| 04D01 | (1) | QVQLQQPGAELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSH--WLH | VVKQRPQGQGLEWIGVLDPSDFYSNYNQNFKGKA      |
| 09D03 | (1) | QVTLKESGPGILRPSQTLSTCSFSGFSLS         | TFGLSVGWIRQPSGKGLEWLAHIWDDDK--YYPALKSRL |
| 11G01 | (1) | QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDH--IIH | WMKQRPQGQGLEWIGYIYPRDGYIKYNEKFKGKA      |
| 12A07 | (1) | QVQLQPGAELVRPGTSVKLSCKTSGYTFTS        | SY--WMH                                 |
| 18H02 | (1) | QIQLVQSGPELKKPGEAVKISCKSSGYTFT        | TY--GMS                                 |
| 22A02 | (1) | QVQLQQPGAELVRPGTSVKLSCKASGYTFT        | NY--WMH                                 |
| 24C05 | (1) | EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFS         | DY--AMS                                 |

|       |      | CDR3                           |  |
|-------|------|--------------------------------|--|
| 04D01 | (69) | TLTVDTSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR  | GLL--SGDYAMDYWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO: 2) |
| 09D03 | (70) | TISKDTSKNQVFLKIANVDTADTATYYCAR | IG--ADALPFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 12)  |
| 11G01 | (69) | TLTADKSSSTAYMQVNSLTSEDSAVYFCAR | G----YYYAMDYWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO: 22) |
| 12A07 | (69) | TLTVDTSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR  | -----NYSGDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 31)   |
| 18H02 | (69) | AFSLESSASTAYLQINNLKNEDTATYFCAR | GRDGYQVAVFAYWGQGTTLTVSA (SEQ ID NO: 38)  |
| 22A02 | (69) | TLTVDTSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR  | -----NYSGDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 48)   |
| 24C05 | (69) | TISRDNAKNNLYLQMSHLKSEDTAMYYCAR | EWG--DYDGFYWGQGTTLTVSS (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) | HIWDDDK--YYNPALKS (SEQ ID NO: 16) | IG--ADALPFDY (SEQ ID NO: 17) |
| 11G01    | DH--IIH (SEQ ID NO: 25) | YIYPRDGYIKYNEKFKG (SEQ ID NO: 26) | G----YYYAMDY (SEQ ID NO: 27) |
| 12A07    | SY--WMH (SEQ ID NO: 34) | MIDPSDVYTNYPKFKG (SEQ ID NO: 35)  | -----NYSGDY (SEQ ID NO: 36)  |
| 18H02    | TY--GMS (SEQ ID NO: 41) | WINTYSGVPTYADDFKG (SEQ ID NO: 42) | GRDGYQVAVFAY (SEQ ID NO: 43) |
| 22A02    | NY--WMH (SEQ ID NO: 51) | MIDPSDSYTNYPKFKG (SEQ ID NO: 52)  | -----NYSGDY (SEQ ID NO: 36)  |
| 24C05    | DY--AMS (SEQ ID NO: 57) | TISDGGTYTYYPDNVKG (SEQ ID NO: 58) | EWG--DYDGFY (SEQ ID NO: 59)  |

ФИГ. 3

## Аминокислотные выравнивания полной переменной области легкой (каппа) цепи

## Антитело

|       |     | CDR1   | CDR2      |
|-------|-----|--|-----------|
| 04D01 | (1) | DVLMTQIPLSLPVS LGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKSLIYKVSNRFS | GVPDRFSGS |
| 09D03 | (1) | DIVLTQTAPSVPTPGESVSISCRSSKSLLSHNGNTIYLYWFLQRPQGSPQLLIYRMSNLAS  | GVPDRFSGS |
| 11G01 | (1) | DVLMTQIPLSLPVS LGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFS | GVPDRFSGS |
| 12A07 | (1) | DVLMTQIPLSLPVS LGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFS | GVPDRFSGS |
| 18H02 | (1) | ETTVTQSPASLSMAIGDKVTIRCIITSTDIDDD-----MNWFQQKPGEPKLLISEGNTLRP  | GVPSRFSGS |
| 22A02 | (1) | DVLMTQIPLSLPVS LGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFS | GVPDRFSGS |
| 24C05 | (1) | DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISG-----YLSWLQKPGDGTIKRLIYAASTLDS  | GVPKRFSGS |

|       |      | CDR3  |                 |
|-------|------|---|-----------------|
| 04D01 | (71) | GS GTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSYVPWTFGGGTKLEIK | (SEQ ID NO: 4)  |
| 09D03 | (71) | GS GTAFILRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGSGTKLEIK | (SEQ ID NO: 14) |
| 11G01 | (71) | GS GTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSYVPWTFGGGTKLEIK | (SEQ ID NO: 24) |
| 12A07 | (71) | GS GTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSYVPWTFGGGTKLEIK | (SEQ ID NO: 33) |
| 18H02 | (66) | GYGTDFTIENMLSEDVADYYCLQSDNLPYTFGGGTKLEIK    | (SEQ ID NO: 40) |
| 22A02 | (71) | GS GTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSYVPWTFGGGTKLEIK | (SEQ ID NO: 50) |
| 24C05 | (66) | RSGDYSLTIGSLESEDLADYYCLQYDSYPYTFGGGTKLEIK   | (SEQ ID NO: 56) |

ФИГ. 4

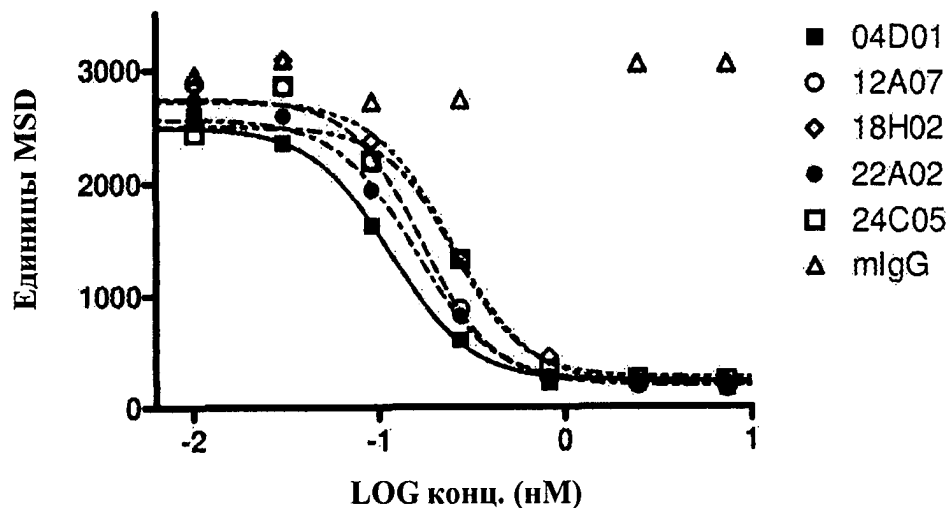
## Аминокислотные выравнивания CDR легкой (каппа) цепи

## Антитело

|       | CDR1                              | CDR2                    | CDR3                      |
|-------|-----------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 04D01 | RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 8)   | KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)  | FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10) |
| 09D03 | RSSKSLLSHNGNTIYLY (SEQ ID NO: 18) | RMSNLAS (SEQ ID NO: 19) | MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 20) |
| 11G01 | RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 28)  | KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)  | FQGSYVPWT (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

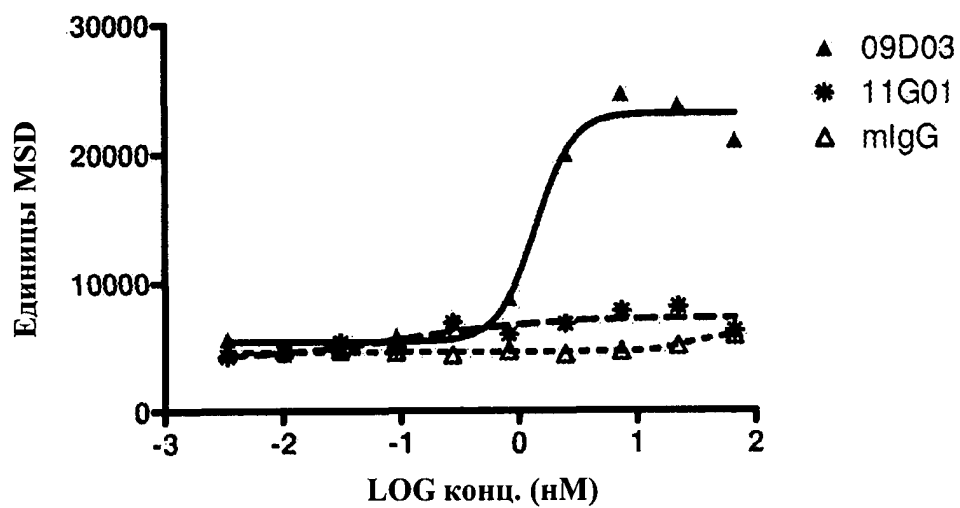
## Нейтрализация NRGбета 1



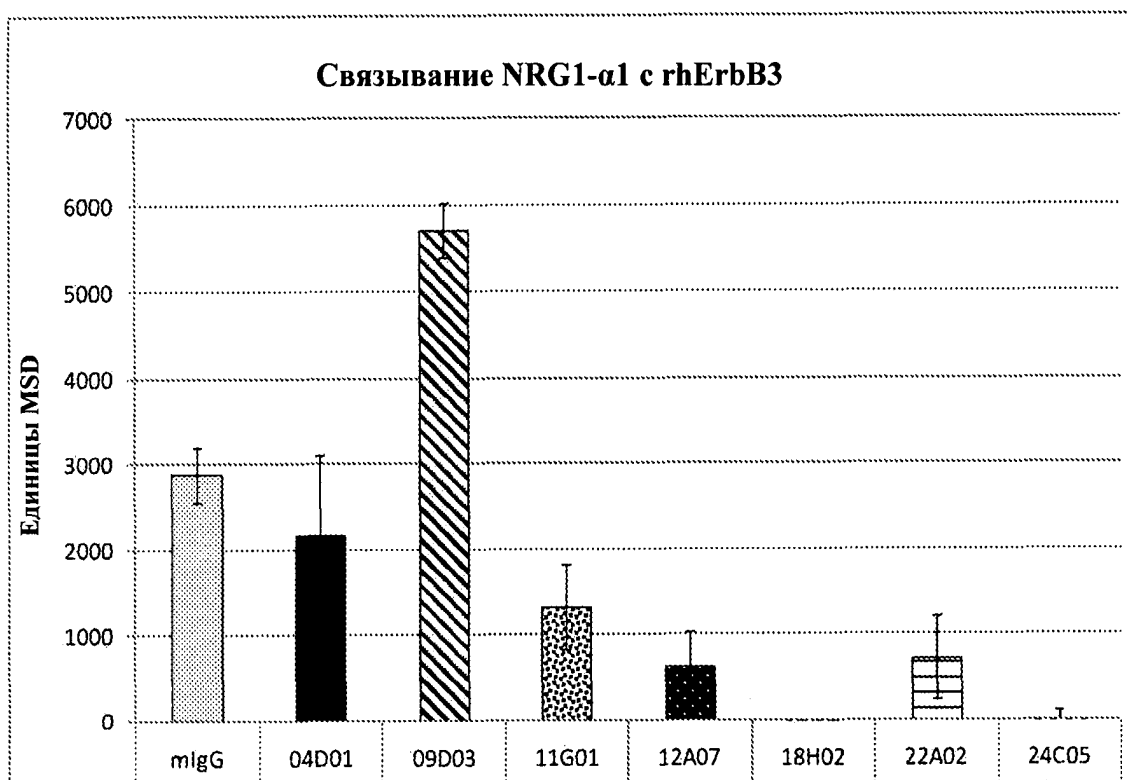
ФИГ. 6А



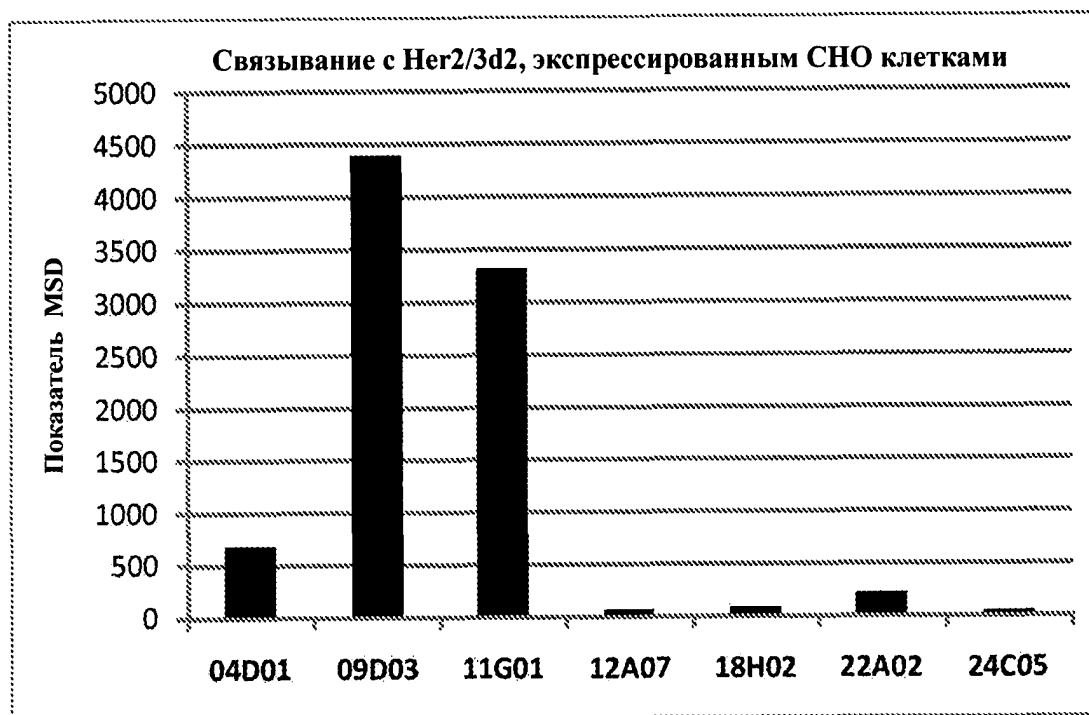
## Связывание NRG-бета 1 с rhErbB3



ФИГ. 6В

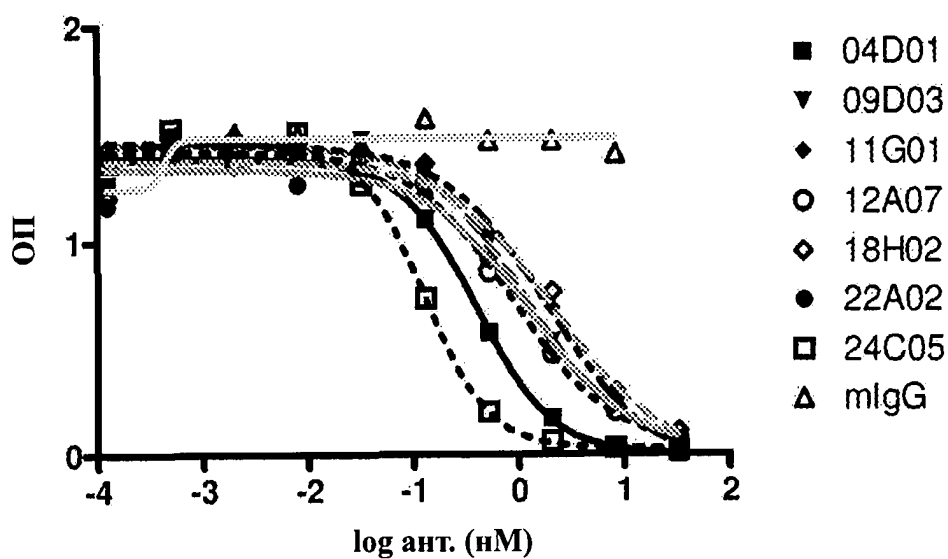


ФИГ. 7



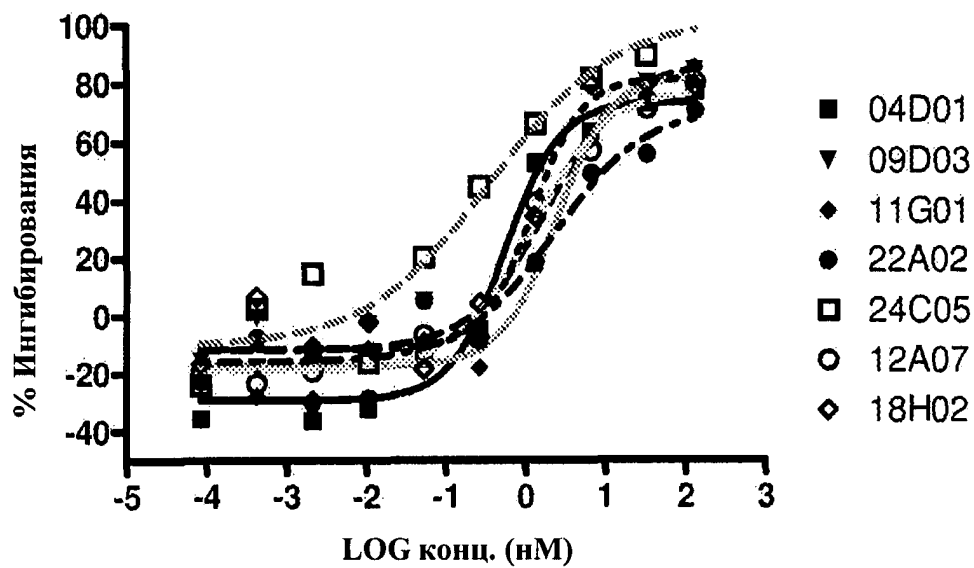
ФИГ. 8

NRG-зависимый рост BaF/3-Her2/ErbB3

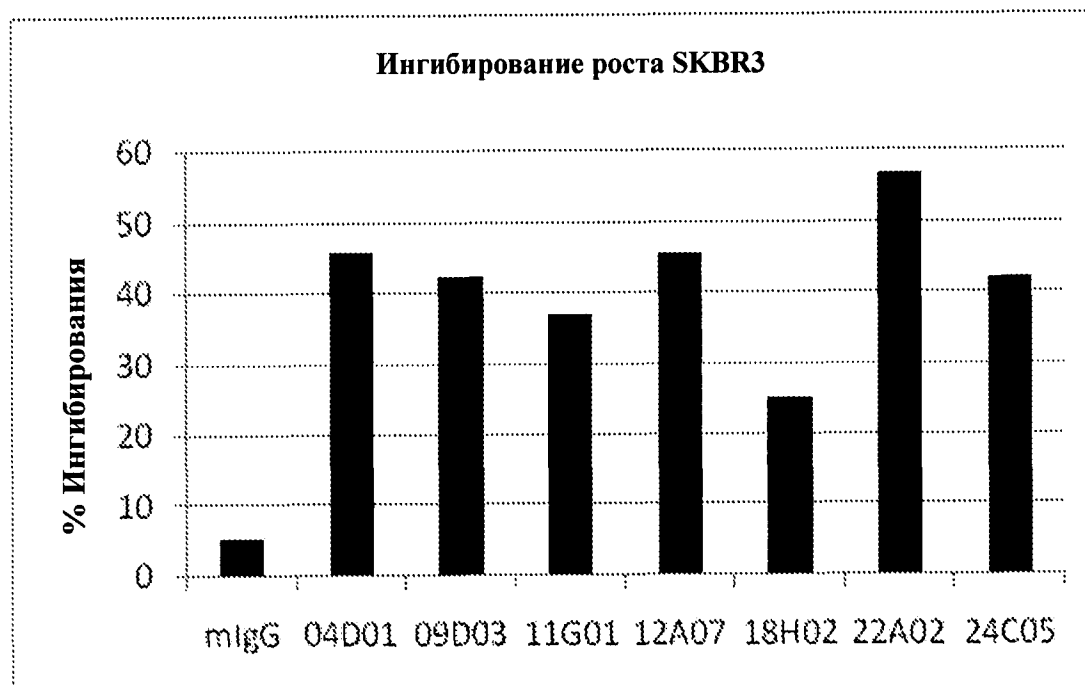


ФИГ. 9

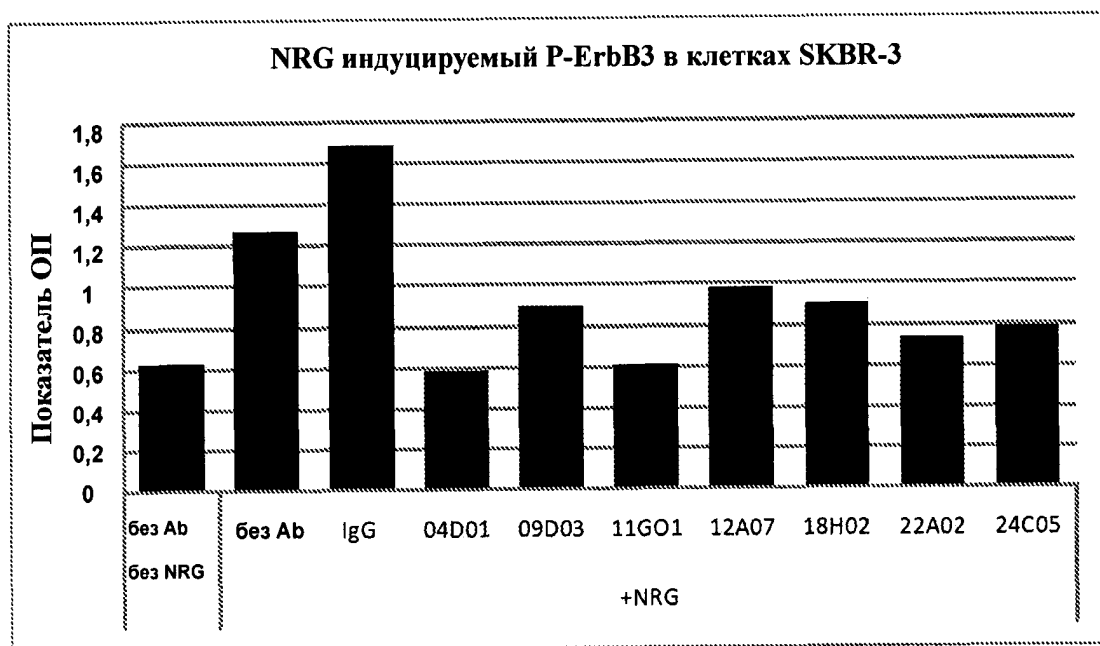
## NRG-зависимый рост MCF7



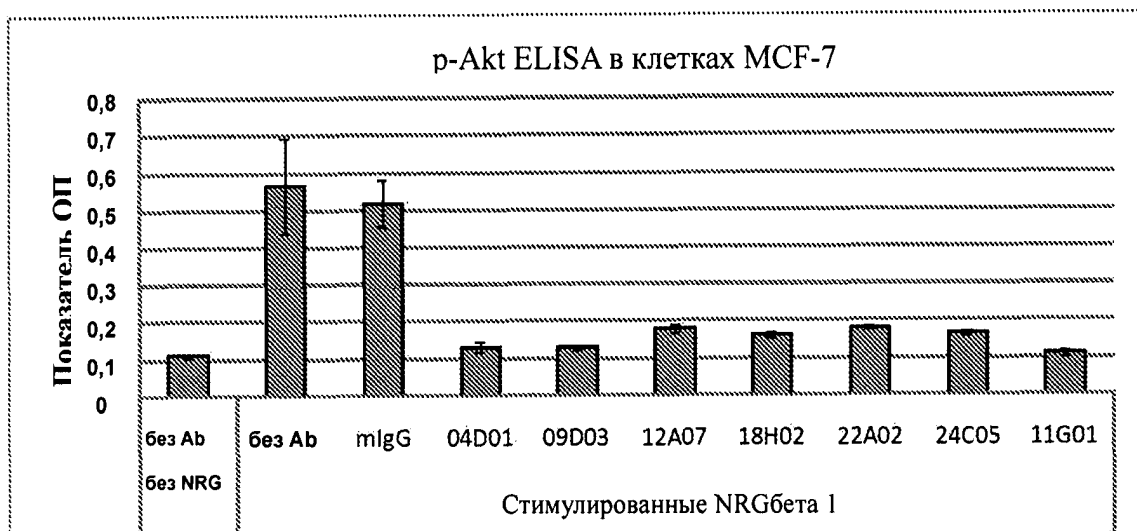
ФИГ. 10



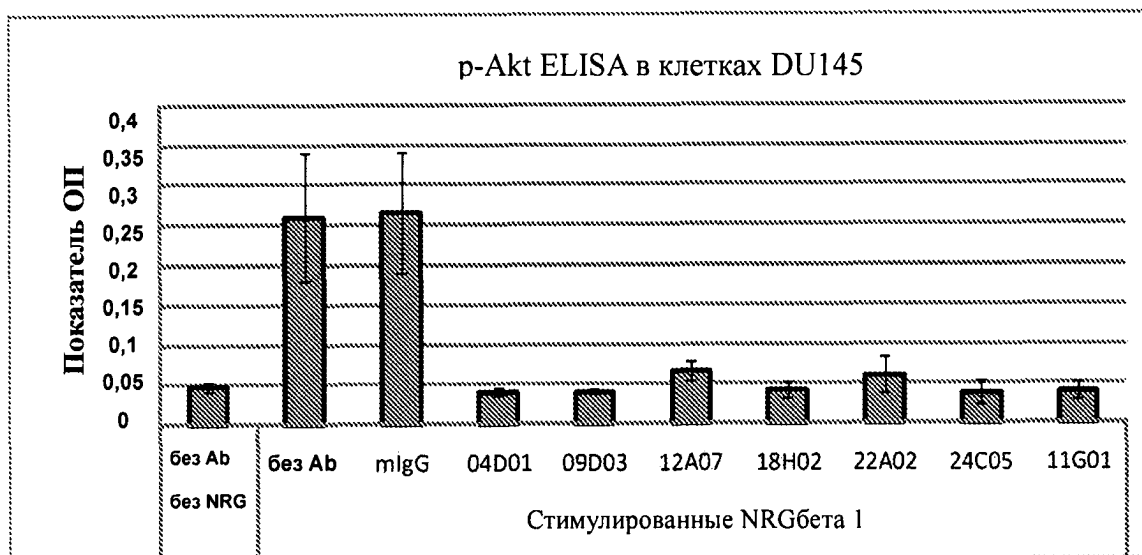
ФИГ. 11



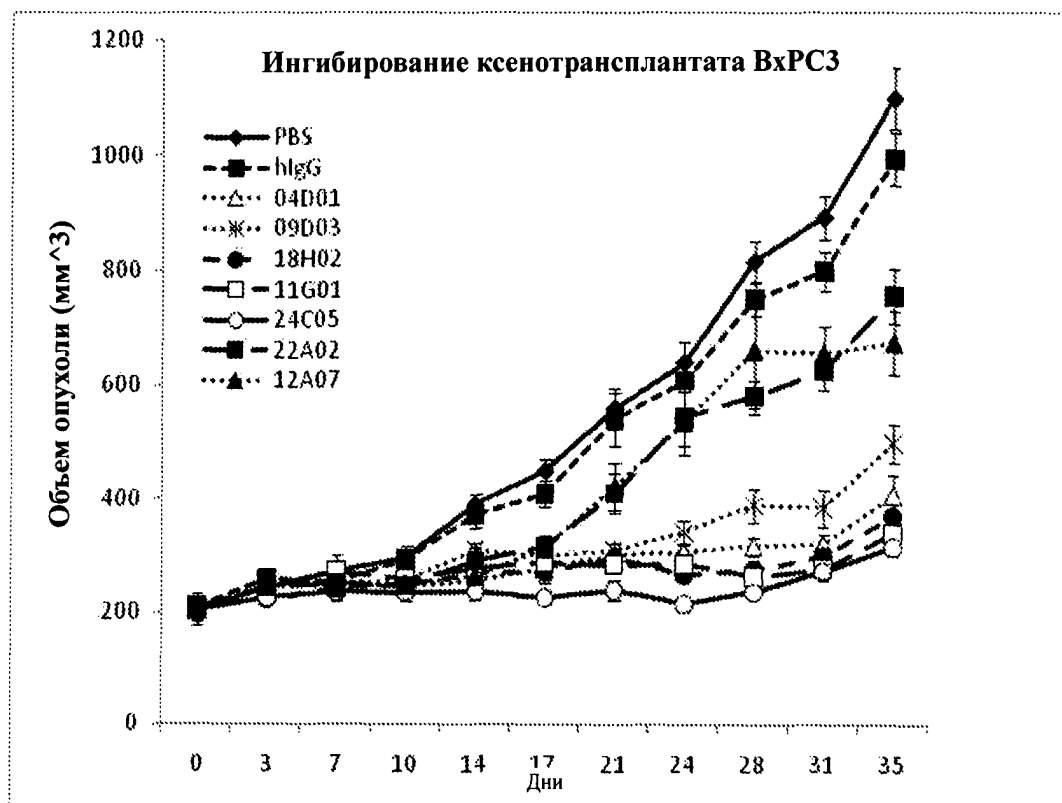
ФИГ. 12



ФИГ. 13А



ФИГ. 13В



ФИГ. 14

## Аминокислотные выравнивания полной варибельной области гуманизированной тяжелой цепи

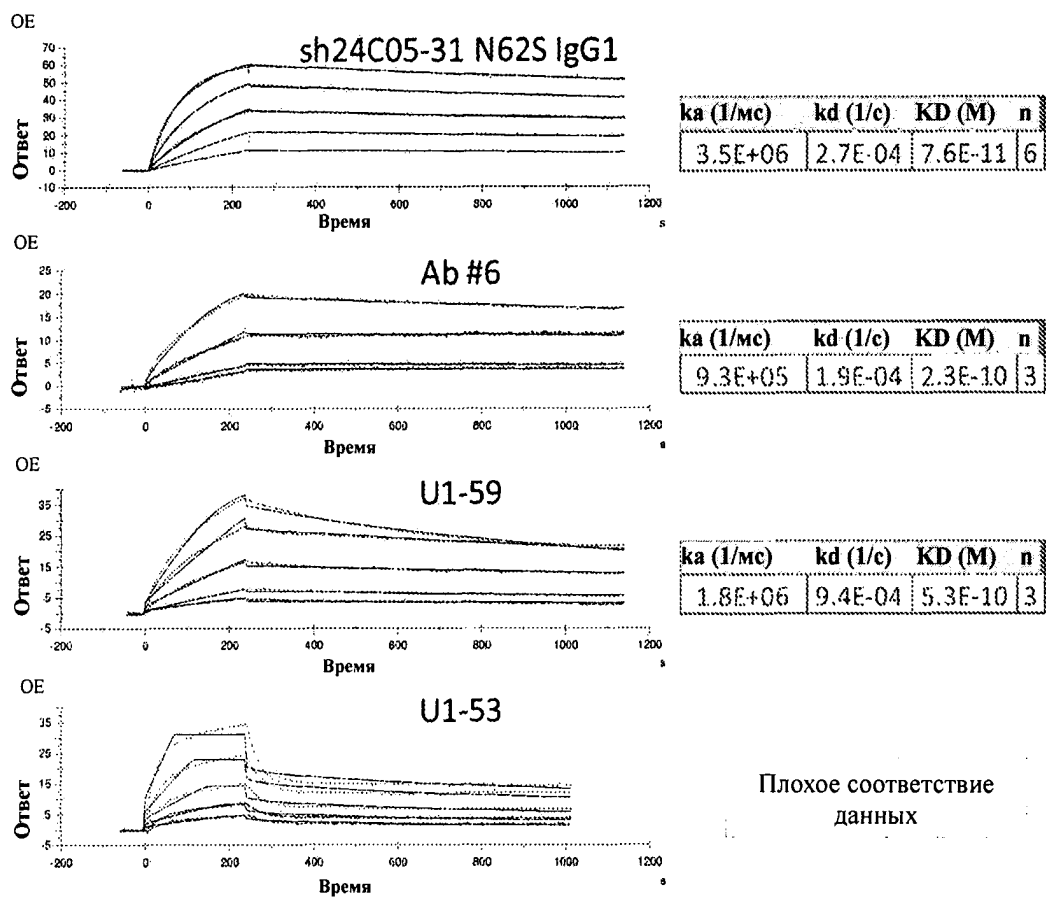
| Тяжелая цепь        |      | CDR1         |            | CDR2      |               |
|---------------------|------|--------------|------------|-----------|---------------|
| 24C05               | (1)  | EVQLVESGGGLV | KPGGSLRLS  | CAASGFTFS | DIYAMSWVRQTP  |
| Sh24C05 Hv3-7       | (1)  | EVQLVESGGGLV | KPGGSLRLS  | CAASGFTFS | DIYAMSWVRQAPG |
| Sh24C05 Hv3-11      | (1)  | QVQLVESGGGLV | KPGGSLRLS  | CAASGFTFS | DIYAMSWIRQAPG |
| Sh24C05 Hv3-11 N62S | (1)  | QVQLVESGGGLV | KPGGSLRLS  | CAASGFTFS | DIYAMSWIRQAPG |
| Sh24C05 Hv3-21      | (1)  | EVQLVESGGGLV | KPGGSLRLS  | CAASGFTFS | DIYAMSWVRQAPG |
| Sh24C05 Hv3-23      | (1)  | EVQLLESGGGLV | KPGGSLRLS  | CAASGFTFS | DIYAMSWVRQAPG |
| Sh24C05 Hv3-30      | (1)  | QVQLVESGGGVV | KPGGSLRLS  | CAASGFTFS | DIYAMSWVRQAPG |
| Hu24C05 HvA         | (1)  | EVQLVESGGGLV | KPGGSLRLS  | CAASGFTFS | DIYAMSWVRQAPG |
| CDR3                |      |              |            |           |               |
| 24C05               | (71) | SRDNAKNNLYLQ | MSHLKSEDTA | MYTCAR    | EWGDYDGF      |
| Sh24C05 Hv3-7       | (71) | SRDNAKNSLYLQ | MNSLRAEDTA | VYYTCAR   | EWGDYDGF      |
| Sh24C05 Hv3-11      | (71) | SRDNAKNSLYLQ | MNSLRAEDTA | VYYTCAR   | EWGDYDGF      |
| Sh24C05 Hv3-11 N62S | (71) | SRDNAKNSLYLQ | MNSLRAEDTA | VYYTCAR   | EWGDYDGF      |
| Sh24C05 Hv3-21      | (71) | SRDNAKNSLYLQ | MNSLRAEDTA | VYYTCAR   | EWGDYDGF      |
| Sh24C05 Hv3-23      | (71) | SRDNSKNTLYLQ | MNSLRAEDTA | VYYTCAR   | EWGDYDGF      |
| Sh24C05 Hv3-30      | (71) | SRDNSKNTLYLQ | MNSLRAEDTA | VYYTCAR   | EWGDYDGF      |
| Hu24C05 HvA         | (71) | SRDNAKNSLYLQ | MNSLRAEDTA | VYYTCAR   | EWGDYDGF      |

ФИГ. 15

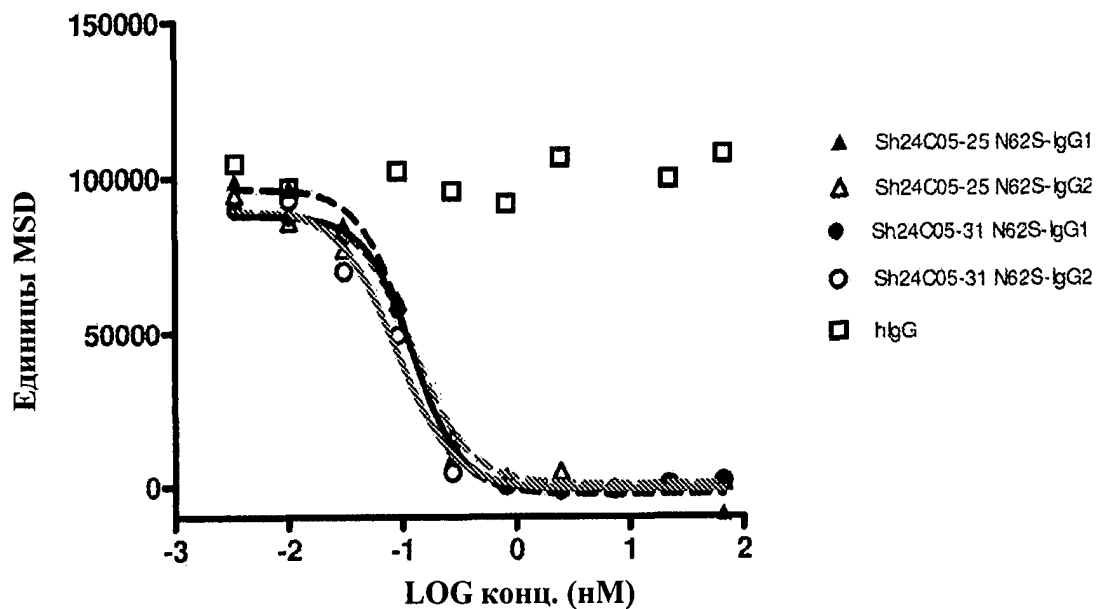
## Аминокислотные выравнивания полной варибельной области гуманизированной легкой (каппа) цепи

| Легкая цепь    |      | CDR1          |             | CDR2     |        |
|----------------|------|---------------|-------------|----------|--------|
| 24C05          | (1)  | DIQMTQSPSSLS  | ASLGERVSLTC | RASQEI   | ISGYLS |
| Sh24C05 Kv1-9  | (1)  | DIQLTQSPSFLS  | ASVGDRTITC  | RASQEI   | ISGYLS |
| Sh24C05 Kv1-16 | (1)  | DIQMTQSPSSLS  | ASVGDRTITC  | RASQEI   | ISGYLS |
| Sh24C05 Kv1-17 | (1)  | DIQMTQSPSSLS  | ASVGDRTITC  | RASQEI   | ISGYLS |
| Sh24C05 Kv1-33 | (1)  | DIQMTQSPSSLS  | ASVGDRTITC  | RASQEI   | ISGYLS |
| Sh24C05 Kv1-39 | (1)  | DIQMTQSPSSLS  | ASVGDRTITC  | RASQEI   | ISGYLS |
| Hu24C05 KvA    | (1)  | DIQMTQSPSSLS  | ASVGDRTITC  | RASQEI   | ISGYLS |
| CDR3           |      |               |             |          |        |
| 24C05          | (71) | YSLTIGSLESEDL | ADYYC       | LQYDSYPY | TFGGG  |
| Sh24C05 Kv1-9  | (71) | FTLTISLQPEDF  | FATYYC      | LQYDSYPY | TFGGG  |
| Sh24C05 Kv1-16 | (71) | FTLTISLQPEDF  | FATYYC      | LQYDSYPY | TFGGG  |
| Sh24C05 Kv1-17 | (71) | FTLTISLQPEDF  | FATYYC      | LQYDSYPY | TFGGG  |
| Sh24C05 Kv1-33 | (71) | FTFTISLQPEDF  | FATYYC      | LQYDSYPY | TFGGG  |
| Sh24C05 Kv1-39 | (71) | FTLTISLQPEDF  | FATYYC      | LQYDSYPY | TFGGG  |
| Hu24C05 KvA    | (71) | YTLTISLQPEDF  | FATYYC      | LQYDSYPY | TFGGG  |

ФИГ. 16

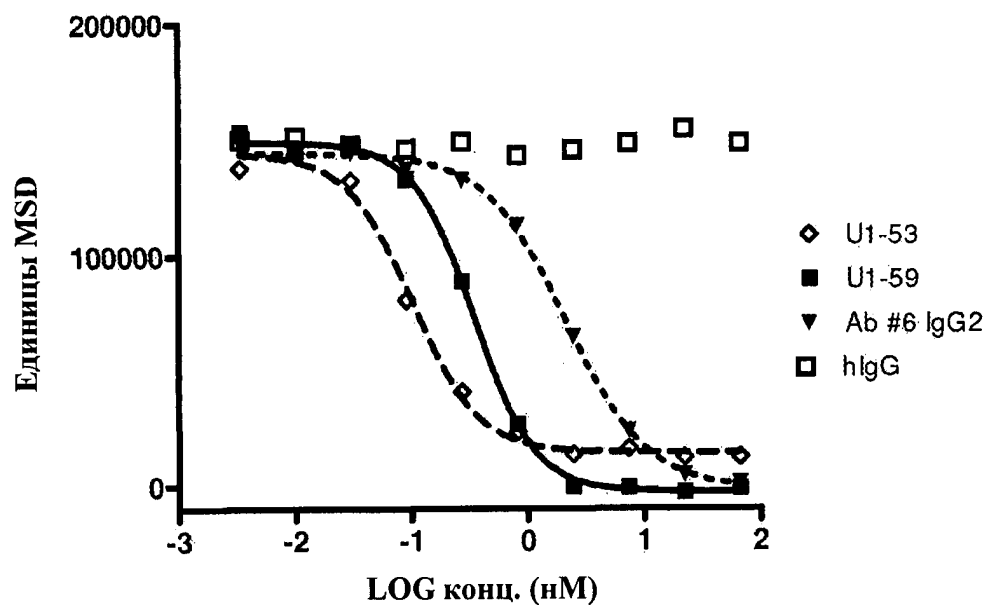


ФИГ. 17  
Нейтрализация NRGбета 1



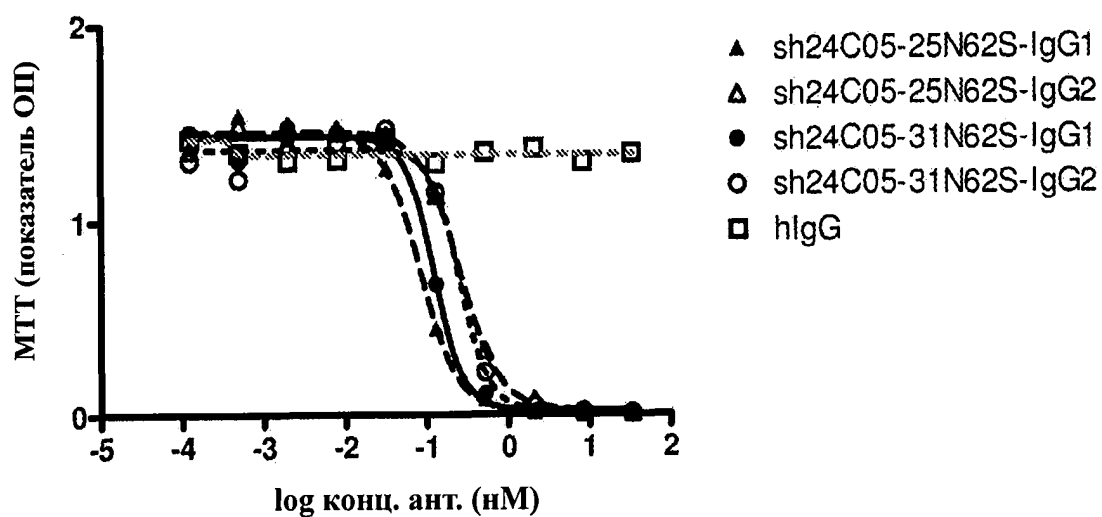
ФИГ. 18А

## Нейтрализация NRGбета 1



ФИГ. 18В

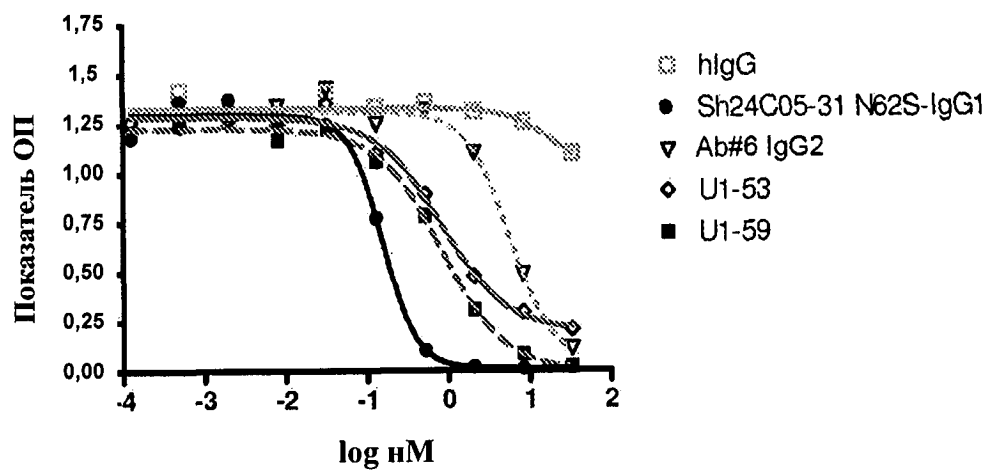
## NRG-зависимый рост Her2/ErbB3 Ваf клеток



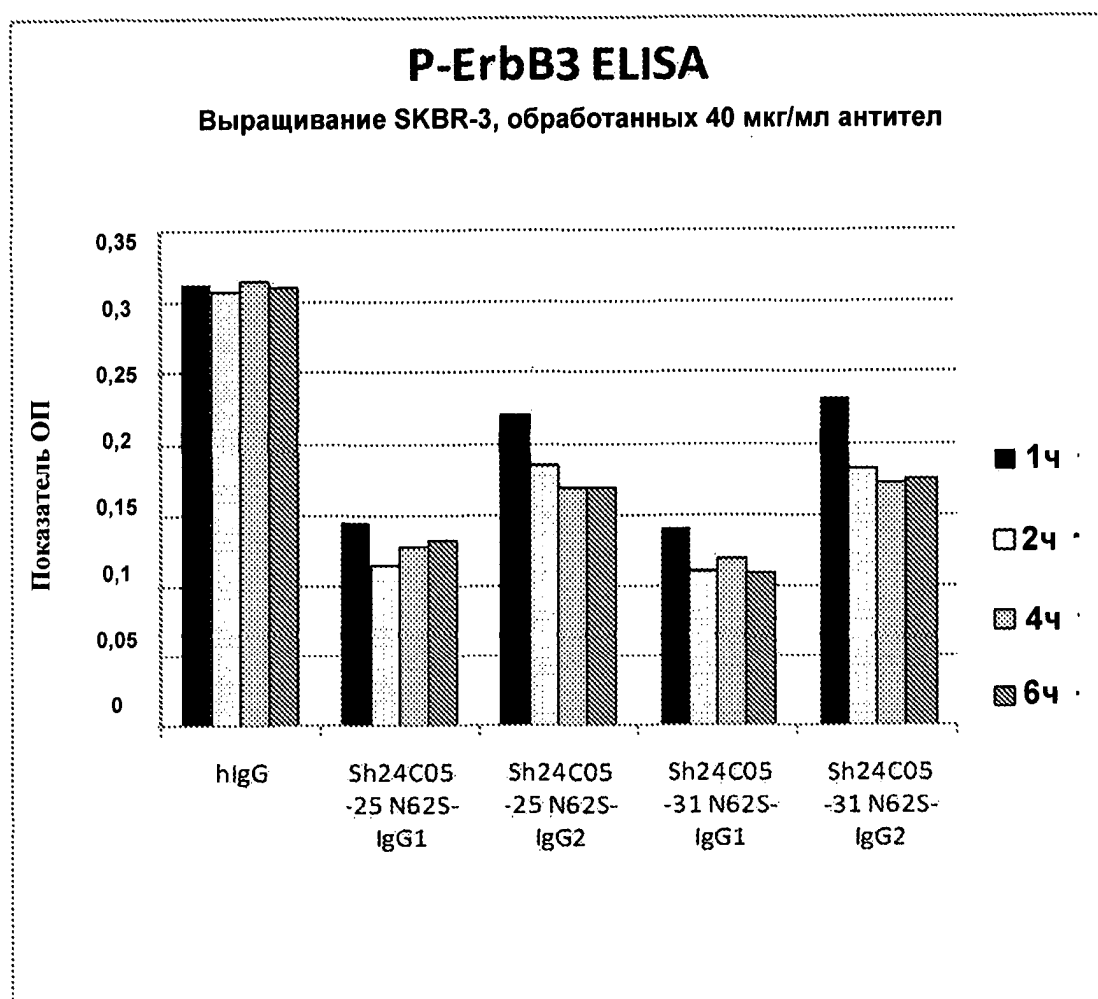
ФИГ. 19А



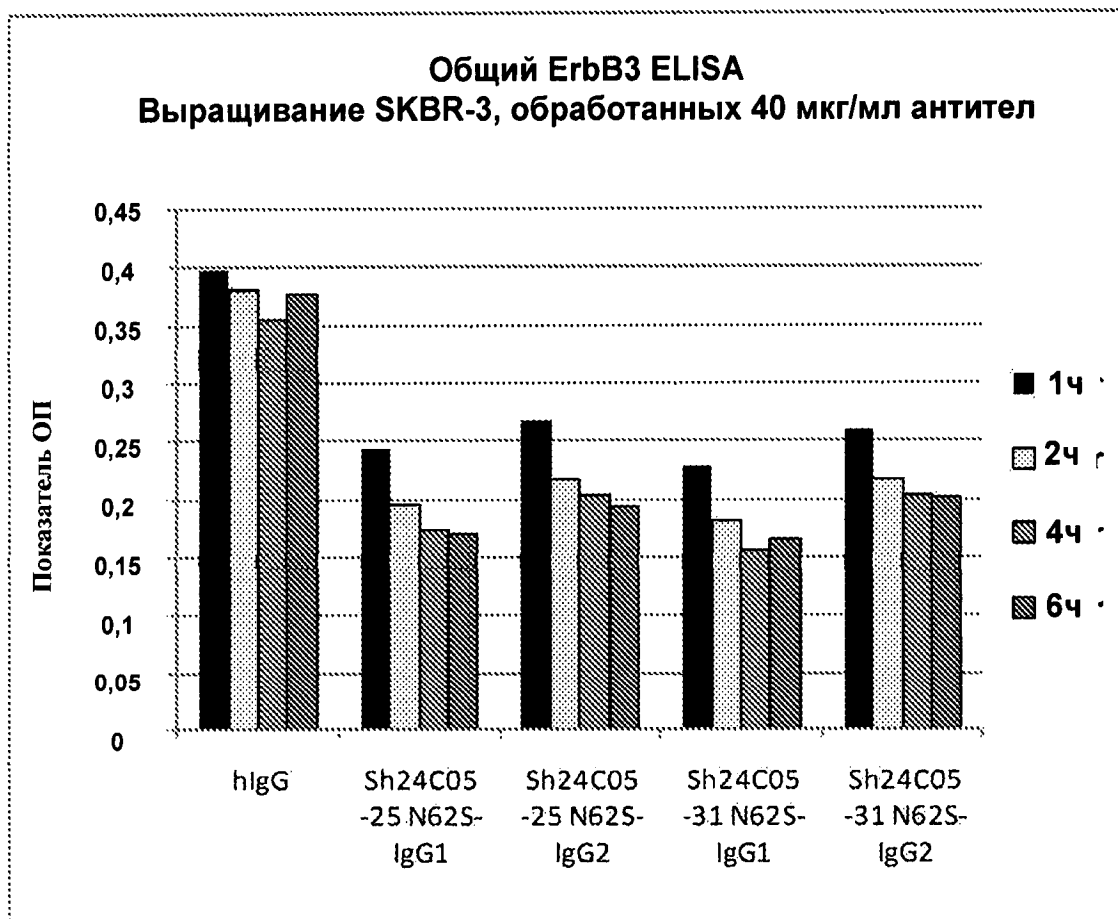
## MTT\_NRG1 индуцируемая пролиферация Her2/ErbB3-BaF/3 клеток



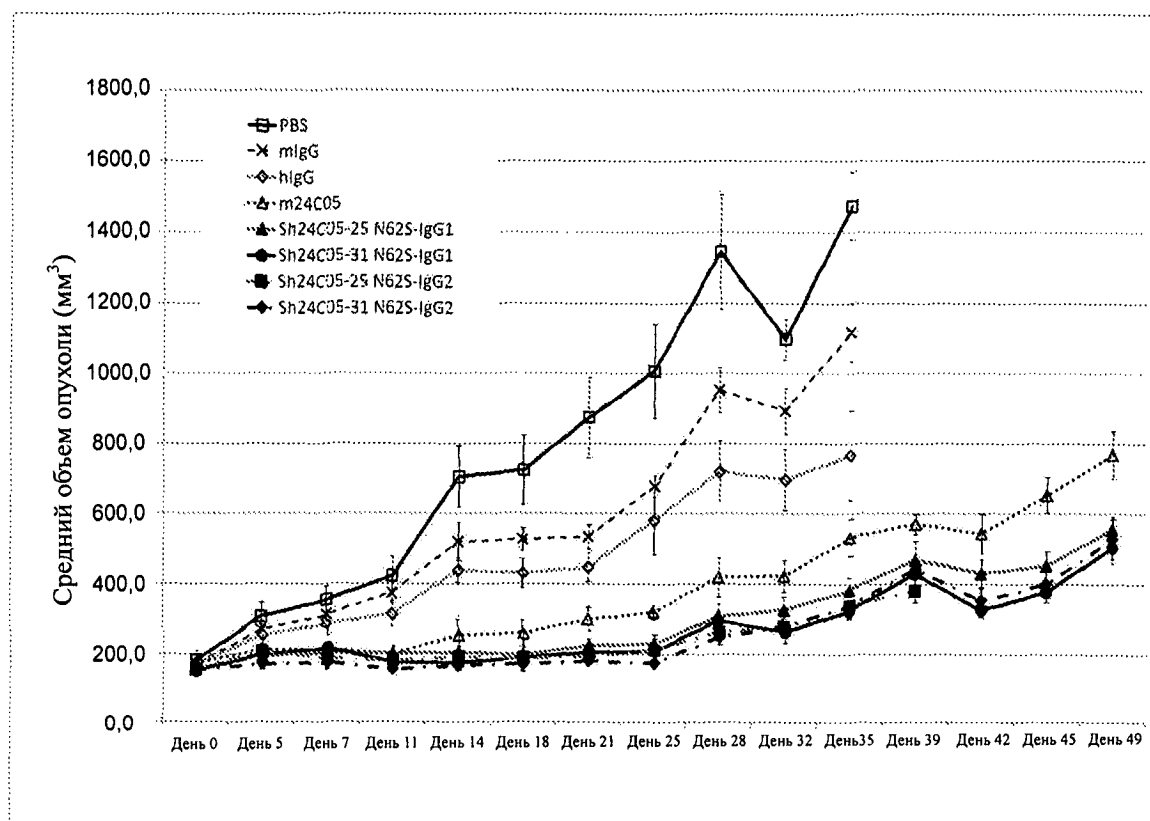
ФИГ. 19В



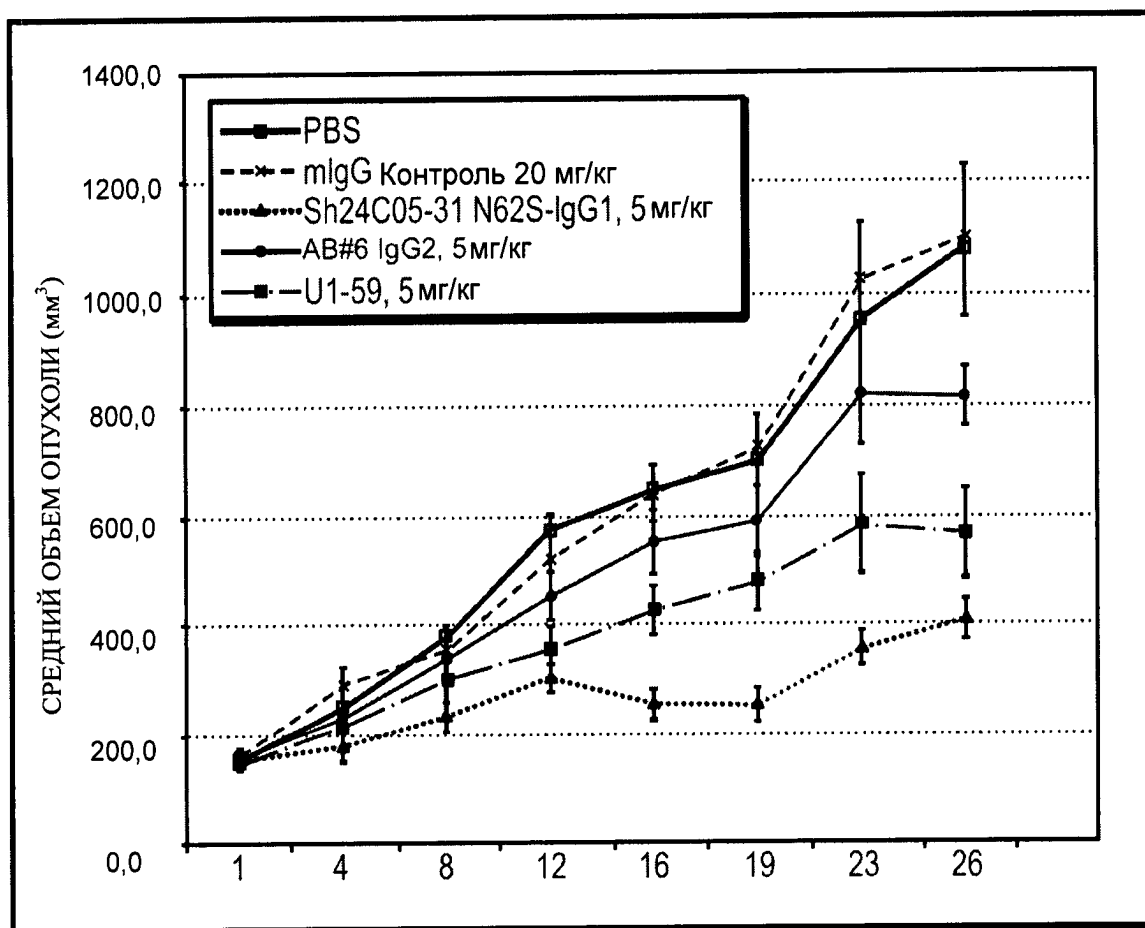
ФИГ. 20



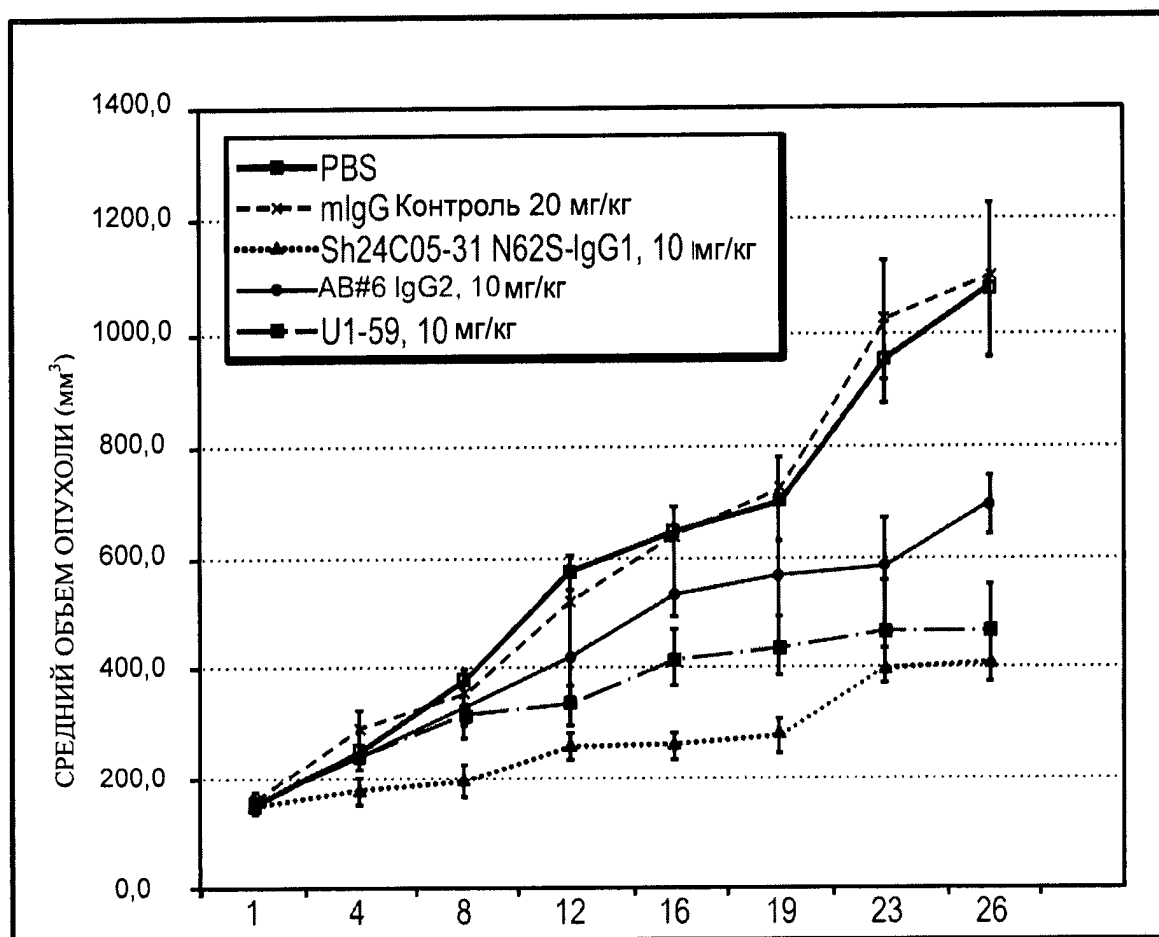
ФИГ. 21



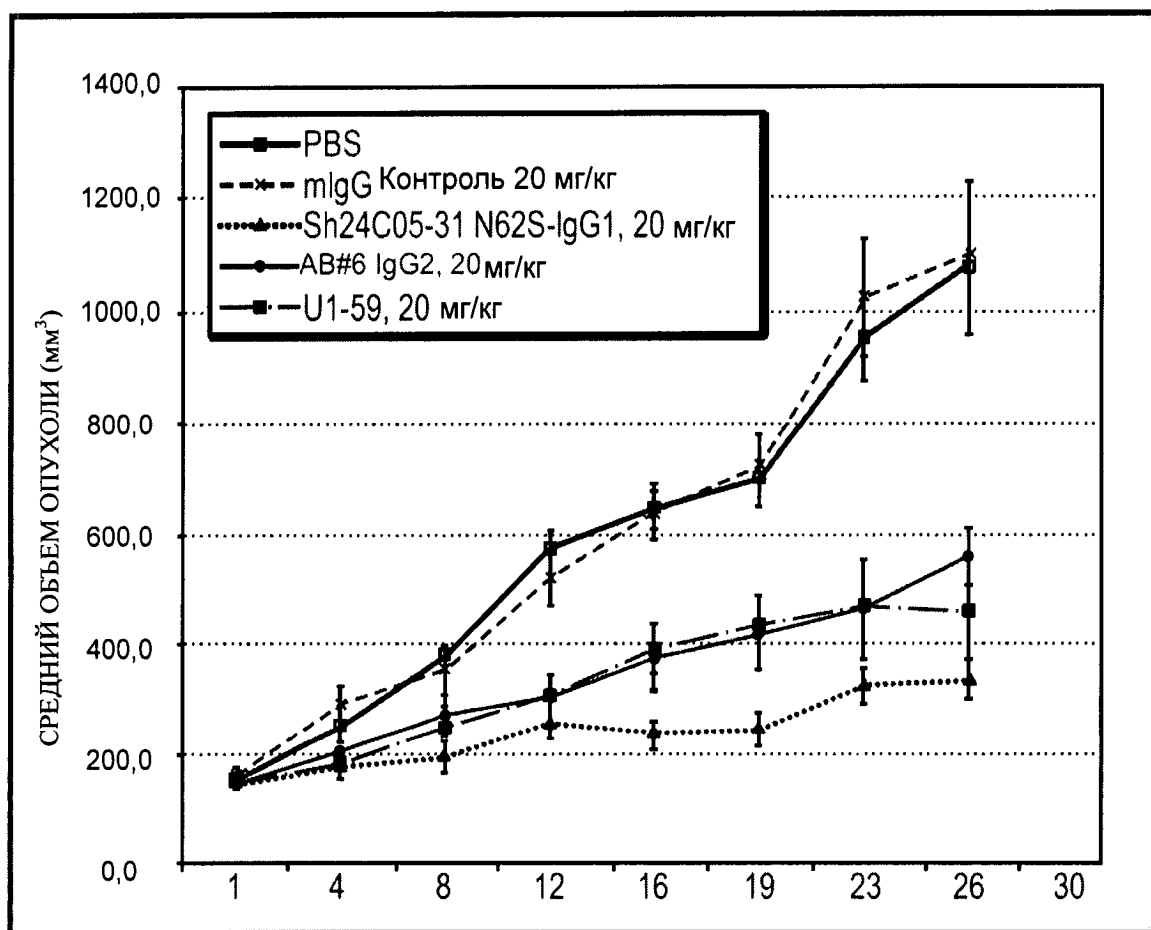
ФИГ. 22



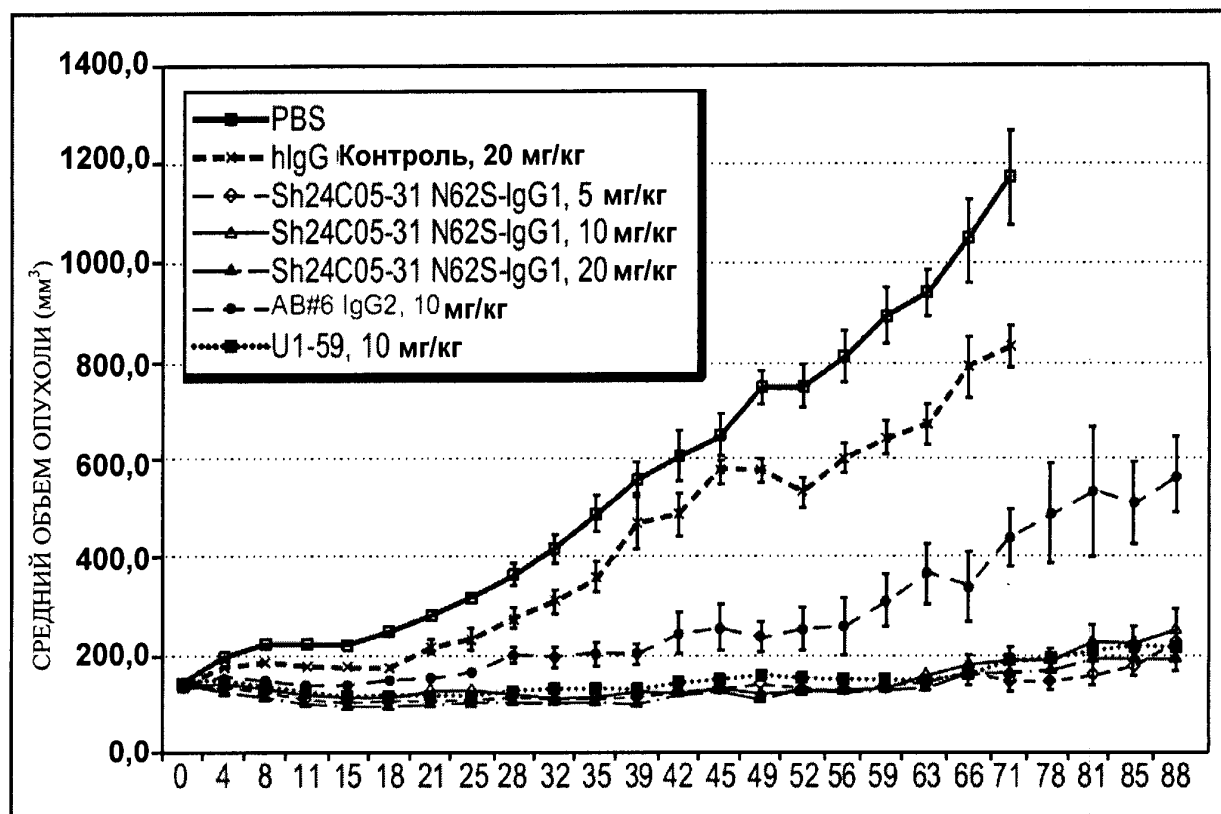
ФИГ. 23А



ФИГ. 23В



ФИГ. 23С



ФИГ. 24