



(51) МПК

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07K 16/2809 (2025.01); C07K 16/2833 (2025.01); C07K 16/30 (2025.01); A61K 39/395 (2025.01); A61P 35/00 (2025.01)

(21)(22) Заявка: 2022127963, 29.03.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.03.2021

Дата регистрации:
22.05.2025

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
30.03.2020 JP 2020-061476

(45) Опубликовано: 22.05.2025 Бюл. № 15

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 31.10.2022

(86) Заявка РСТ:
JP 2021/013378 (29.03.2021)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2021/200857 (07.10.2021)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

СИКУ, Хироси (JP),
АКАХОРИ, Ясуси (JP),
ТАНАКА, Кенто (JP),
ЯЦУ, Аяка (JP),
ИТИКАВА, Дзуниа (JP),
ОХЦУКА, Тосиаки (JP),
КОДЗУМА, Сихо (JP),
ХАСИМОТО, Рюдзи (JP),
НАКАЯМА, Макико (JP),
СИНОДЗАКИ, Наоя (JP),
НАКАМУРА, Кенсукэ (JP),
ВАТАНАБЕ, Итиро (JP),
ФУРУДЗОНО, Синдзу (JP)

(73) Патентообладатель(и):

МИЕ ЮНИВЕРСИТИ (JP),
ДАЙИТИ САНКИО КОМПАНИ,
ЛИМИТЕД (JP)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: MASAKI MARUTA, MD,
Development of T-Cell Therapy By Exploiting
Modified Antibodies Specific for A2/NY-ESO-1
for Refractory Myeloma, Blood blood, 2017, 130
(Suppl_1):1913. WO 2016210365 A2, 29.12.2016.
WO 2010106431 A2, 23.09.2010. GUILLAUME
STEWART-JONES et al., Rational development
of high-affinity T-cell receptor-like antibodies,
Proc Natl Acad (см. прод.)

(54) БИСПЕЦИФИЧЕСКОЕ АНТИТЕЛО

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биотехнологии, в частности к антителу, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающему фрагменту, к биспецифическому антителу, фармацевтической композиции, его содержащим, а также к способам получения вышеуказанных антител. Также раскрыты полинуклеотид, кодирующий

вышеуказанное антитело или его фрагмент, полинуклеотид, кодирующий вышеуказанное биспецифическое антитело, а также клетка и вектор, содержащие вышеуказанные полинуклеотиды. Изобретение эффективно для профилактики или лечения рака с клетками, экспрессирующими HLA-A2/NY-ESO. 12 н. и 18 з.п. ф-лы, 199 ил., 15 табл., 23 пр.

(56) (продолжение):
Sci USA, 2009, 106(14): 5784-5788. RU 2585091 C1, 27.05.2016.

RU 2840407 C1

RU 2840407 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07K 16/28 (2006.01)*C07K 16/30* (2006.01)*A61K 39/395* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07K 16/2809 (2025.01); *C07K 16/2833* (2025.01); *C07K 16/30* (2025.01); *A61K 39/395* (2025.01); *A61P 35/00* (2025.01)

(21)(22) Application: **2022127963, 29.03.2021**

(24) Effective date for property rights:
29.03.2021

Registration date:
22.05.2025

Priority:

(30) Convention priority:
30.03.2020 JP 2020-061476

(45) Date of publication: **22.05.2025** Bull. № 15(85) Commencement of national phase: **31.10.2022**

(86) PCT application:
JP 2021/013378 (29.03.2021)

(87) PCT publication:
WO 2021/200857 (07.10.2021)

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

(72) Inventor(s):

**SHIKU, Hiroshi (JP),
AKAHORI, Yasushi (JP),
TANAKA, Kento (JP),
YATSU, Ayaka (JP),
ICHIKAWA, Junya (JP),
OHTSUKA, Toshiaki (JP),
KOZUMA, Shiho (JP),
HASHIMOTO, Ryuji (JP),
NAKAYAMA, Makiko (JP),
SHINOZAKI, Naoya (JP),
NAKAMURA, Kensuke (JP),
WATANABE, Ichiro (JP),
FURUZONO, Shinji (JP)**

(73) Proprietor(s):

**MIE UNIVERSITY (JP),
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
(JP)**

(54) **BISPECIFIC ANTIBODY**

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: invention relates to biotechnology, particularly to an antibody which specifically binds to human HLA/NY-ESO, or a binding fragment thereof, to a bispecific antibody, a pharmaceutical composition containing said antibody, as well as to methods of producing said antibodies. Also disclosed is a

polynucleotide coding said antibody or a fragment thereof, a polynucleotide coding said bispecific antibody, as well as a cell and a vector containing said polynucleotides.

EFFECT: invention is effective for preventing or treating cancer with cells expressing HLA-A2/NY-ESO. 30 cl, 199 dwg, 15 tbl, 23 ex

Область техники

Настоящее изобретение относится к антителу, биспецифическому антителу и подобному, применимым для лечения опухолей.

Уровень техники

- 5 NY-ESO-1 представляет собой молекулу, которая была идентифицирована при раке пищевода способом серологического анализа библиотек экспрессии рекомбинантных кДНК (SEREX) (непатентная литература 1), и LAGE-1 также упоминается как «NY-ESO-2», которая представляет собой молекулу, идентифицированную с помощью типового анализа различий библиотеки кДНК опухоли (непатентная литература 2).
- 10 Хотя известно, что экспрессия таких молекул локализована в яичках в случае нормальной ткани, ее механизм остается неизвестным. Поскольку сообщалось, что экспрессия NY-ESO-1 и LAGE-1 встречается при самых разных видах рака, таких как меланома, рак легких, рак мочевого пузыря, рак яичников, саркома мягких тканей и миелома (непатентная литература 3), также предполагается ее связь с раком. Кроме
- 15 того, были сделаны сообщения о корреляции со степенью злокачественности. Например, уровень экспрессии NY-ESO-1 выше в метастатическом очаге меланомы, чем в ее первичном очаге (непатентная литература 4), уровни экспрессии NY-ESO-1 и LAGE-1 выше на поздней стадии уротелиальной карциномы, чем на ранней стадии уротелиальной карциномы (непатентная литература 5), и уровень экспрессии NY-ESO-1 выше при
- 20 миеломе высокого риска с хромосомными аномалиями, чем при миеломе без хромосомных аномалий (непатентная литература 6). На основе такой информации, NY-ESO-1 и LAGE-1 привлекли внимание как молекулы с высокой специфичностью к раку, и было проведено большое количество исследований и разработок, направленных на открытие лекарственных средств для противораковой вакцилотерапии. Однако до
- 25 настоящего времени не было утвержденных фармацевтических продуктов в этом отношении.

- Известно, что каждый из 9-мер NY-ESO пептидов NY-ESO-1 и LAGE-1 содержит остатки со 157 по 165 (т.е. SLLMWITQC), образуют комплекс с HLA (лейкоцитарный антиген гистосовместимости)-A2 (т.е. пептидный комплекс HLA/NY-ESO) и презентует
- 30 комплекс внеклеточно (непатентная литература 7). Как описано выше, экспрессия NY-ESO-1 и LAGE-1 специфична для рака. Это указывает на то, что пептидный комплекс HLA/NY-ESO является терапевтической мишенью, специфичной для рака, которая селективно присутствует на HLA-A2-положительных и NY-ESO-1- или LAGE-1-положительных раковых клетках (непатентная литература 8). Кроме того, сообщалось
- 35 о молекулах, которые связываются с пептидным комплексом HLA/NY-ESO, таких как TCR (патентный документ 1 и патентный документ 2) и антитела (патентный документ 3 и патентный документ 8).

- Применение молекулы, связывающейся с молекулой, таргетирующей рак, представляет собой CD3-биспецифическое антитело, которое функционирует на основе
- 40 механизма перенаправления Т-клеток, посредством чего оно рекрутирует Т-клетки к раковым клеткам и, таким образом, оказывает противоопухолевое действие за счет цитотоксичности (непатентная литература 9 и непатентная литература 10). Примером доступного в настоящее время CD3-биспецифического антитела является Блинатумомаб, который представляет собой привлекающий Т-клетки CD19-биспецифический активатор
- 45 (BiTE). Такое лекарственное средство на основе антител одобрено для лечения острого лимфобластного лейкоза (ALL), и в настоящее время проводятся клинические испытания, направленные на другие виды рака крови. Однако формат его биспецифического антитела представляет собой tandemный scFv (taFv) без области Fc, и период

полувыведения из крови, при его введении пациенту, значительно короче, чем при использовании антител типа IgG, которые обычно используют в качестве терапевтического антитела (непатентная литература 11).

Что касается биспецифических антител, имеющих гетеродимерную Fc область, демонстрирующих период полужизни в крови эквивалентный таковому антителу типа IgG, исследования и клинические испытания CD3-биспецифических антител с различными форматами антител, такими как выступления во впадины, CrossMAb и DuoBody® (патентные документы 4, 5, 6 и 7), находятся в разработке, и сообщается о CD3-биспецифическом антителе, использующем антитело против пептидного комплекса HLA/NY-ESO (непатентный документ 12).

Перечень цитирования

Патентная литература

Патентная литература 1: WO 2005/113595

Патентная литература 2: WO 2017/109496

Патентная литература 3: WO 2010/106431

Патентная литература 4: WO 1998/050431

Патентная литература 5: WO 2006/106905

Патентная литература 6: WO 2011/028952

Патентная литература 7: WO 2011/131746

Патентная литература 8: WO 2021/003357.

Непатентная литература

Непатентная литература 1: Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 94 (5), 1914-8, 1997

Непатентная литература 2: Int. J. Cancer, 76 (6), 903-8, 1998

Непатентная литература 3: Immunol. Cell Biol., 84 (3), 303-17, 2006

Непатентная литература 4: J. Surg. Res., 98 (2), 76-80, 2001

Непатентная литература 5: Cancer Res., 61 (12), 4671-4, 2001

Непатентная литература 6: Blood, 105 (10), 3939-44, 2005

Непатентная литература 7: J. Exp. Med., 187 (2), 265-70, 1998

Непатентная литература 8: J. Immunol., 176 (12), 7308-16, 2006

Непатентная литература 9: Nature, 314 (6012), 628-31, 1985

Непатентная литература 10: Int. Rev. Immunol., 4 (2), 159-73, 1989

Непатентная литература 11: Drug Des. Devel. Ther., 10, 757-765, 2016

Непатентная литература 12: Abstracts of the 21st Annual Meeting of the Japanese Association of Cancer Immunology, O13-4.

Сущность изобретения

Техническая проблема

Настоящее изобретение предлагает новое анти-HLA-A2/NY-ESO антитело, которое можно использовать в качестве противоопухолевого агента, и противоопухолевый агент, содержащий в качестве активного ингредиента молекулу, которая связывается с HLA-A2/NY-ESO, содержащий такое антитело и подобные.

Решение проблемы

Авторы настоящего изобретения провели концентрированные исследования, чтобы решить указанную выше проблему. В результате они обнаружили новое анти-HLA-A2/NY-ESO антитело и молекулу, которая связывается с HLA-A2/NY-ESO, содержащую такое антитело, и подобное. Это привело к завершению настоящего изобретения.

В частности, настоящее изобретение включает следующее.

[1] Антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека или его связывающим фрагментом, содержащее:

CDRH1 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:54,

CDRH2 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:55,

5 CDRH3 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:56,

CDRL1 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 57, или CDRL1 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, полученной из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:57, в которой
10 аминокислота 7 представляет собой W и/или аминокислота 8 представляет собой K,

CDRL2 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 58, и

CDRL3 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 59, или CDRL3 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, полученной из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:59, в которой
15 аминокислота 2 представляет собой A или C.

[2] Антитело по [1], содержащее CDRH1-CDRH3 и CDRL1-CDRL3 одной или нескольких групп, выбранных из группы, состоящей из групп (i)-(v), указанных ниже, или его связывающий фрагмент:

20 (i) CDRH1 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:54,

CDRH2 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:55,

25 CDRH3 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:56,

CDRL1 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 57,

CDRL2 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 58, и

30 CDRL3 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 59;

(ii) CDRH1 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:54,

35 CDRH2 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:55,

CDRH3 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:56,

40 CDRL1 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, полученной из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:57, в которой аминокислота 7 представляет собой W,

CDRL2 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 58, и

CDRL3 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 59;

45 (iii) CDRH1 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:54,

CDRH2 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:55,

CDRH3 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:56,

CDRL1 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 57,

5 CDRL2 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 58, и

CDRL3 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, полученной из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:59, в которой аминокислота 2 представляет собой А;

10 (iv) CDRH1 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:54,

CDRH2 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:55,

15 CDRH3 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:56,

CDRL1 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 57,

CDRL2 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 58, и

20 CDRL3 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, полученной из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:59, в которой аминокислота 2 представляет собой S; и

(v) CDRH1 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:54,

25 CDRH2 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:55,

CDRH3 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:56,

30 CDRL1 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, полученной из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:57, в которой аминокислота 7 представляет собой W, и аминокислота 8 представляет собой K,

CDRL2 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 58, и

35 CDRL3 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 59.

[3] Антитело или его связывающий фрагмент по [1], содержащее переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, имеющей 95% или более идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:27, или аминокислотной последовательности SEQ ID NO:38 или 39, и переменной области легкой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности, имеющей 95% или более идентичность аминокислотной последовательности из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:27 или SEQ ID NO:52, или аминокислотной последовательности SEQ ID NO:40.

45 [4] Антитело или его связывающий фрагмент по [1], содержащее:

(H1) переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:6,

(H2) переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной

последовательности из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:26.

(L5) вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:27,

(L6) вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:28.

(L7) вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:36.

(L8) вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:47.

(L9) вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:48.

(L10) переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:50.

(L11) переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:51.

(L12) переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:52.

(L13) переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:53,

(L14) переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:30; или

(L15) переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 161-271 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156.

[5] Антитело или его связывающий фрагмент по [4], содержащее:

(H1L1) переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:6, и переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

(H2L2) переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:18, и переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:20,

(H3L3) варибельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:29, и варибельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:29.

(H4L4) переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной

ID NO:53,

(H14L14) варибельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:30, и варибельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:30, или

(H15L14) варибельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156, и варибельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот со 161 по 140 271 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156.

[6] Антитело или его связывающий фрагмент по любому из [1]-[5], которое представляет собой scFv.

[7] Антитело или его связывающий фрагмент по [6], которое представляет собой

(s1) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:70,

(s2) scFv, содержащий варибельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:18, и варибельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:20,

(s3) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:29,

(s4) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-266 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:26,

(s5) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:27,

(s6) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:28,

(s7) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:36,

(s8) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-266 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:47,

(s9) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:48,

(s10) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-266 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:50,

(s11) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-266 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:51,

(s12) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:52,

(s13) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-266 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:53,

(s14) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:30, или

(s15) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-271 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156.

[8] Полинуклеотид, кодирующий антитело или его связывающий фрагмент по любому из [1]-[7].

[9] Вектор, содержащий полинуклеотид по [8].

[10] Клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид по [8] или вектор по [9].

[11] Способ получения антитела, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека или его связывающего фрагмента, включающий: (i) стадию культивирования клетки-хозяина по [10]; и (ii) стадию очистки антитела или его связывающего фрагмента из культурального продукта, полученного на стадии (i).

[12] Антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека или его связывающим фрагментом, полученное способом по [11].

[13] Антитело, которое обладает свойствами (i) или (ii) ниже и связывается с HLA-A2/NY-ESO или его связывающим фрагментом:

(i) связывание с сайтом на HLA-A2/NY-ESO, распознаваемым антителом или его связывающим фрагментом по [7]; или

(ii) связывание HLA-A2/NY-ESO человека на конкурентной основе с антителом или его связывающим фрагментом по [7].

[14] Фармацевтическая композиция, содержащая, в качестве активного ингредиента, антитело или его связывающий фрагмент по любому из [1]-[7], [12] и [13], полинуклеотид по [8], вектор по [9], или клетку по [10].

[15] Молекула, которая специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, содержащая антитело или его связывающий фрагмент по любому из [1]-[7], [12] и [13].

[16] Молекула по [15], которая представляет собой мультиспецифическое антитело.

[17] Молекула по [15], которая представляет собой биспецифическое антитело.

[18] Молекула по любому из [15]-[17], содержащая антитело, которое специфически связывается с CD3, или его связывающий фрагмент.

[19] Молекула по [18], где антитело, которое специфически связывается с CD3, или его связывающий фрагмент содержит:

(CCH1) CDRH1 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:141;

(CCH2) CDRH2 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:142, или CDRH2 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, полученной из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 142, в которой аминокислота 3 представляет собой N или S;

(CCH3) CDRH3 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:143;

(CCL1) CDRL1 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:144;

(CCL2) CDRL2 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:145, или CDRL2 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, полученной из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:145, в которой аминокислота 2 представляет собой N; и

(CCL3) CDRL3 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:146.

[20] Молекула по [19], где антитело, которое специфически связывается с CD3, или его связывающий фрагмент содержит:

(CH1) вариабельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-119 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:136,

(CH2) вариабельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-119 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:137,

[21] Молекула по [20], где антитело, которое специфически связывается с CD3, или его связывающий фрагмент содержит:

(CH1CL1) варибельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-119 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:136, и варибельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 135-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:136;

(CH2CL2) переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-119 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:137, и переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 135-241 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:137;

(CH3CL3) переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-119 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:147, и переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 135-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:147:

(CH4CL4) варибельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-119 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:138, и варибельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 135-241 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:138:

(CH5CL5) варибельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот со 2 по 119 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:139, и варибельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 135-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:139:

(CH6CL6) варибельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-119 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:140, и варибельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 135-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:140:

(CH7CL7) варибельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 272-389 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:155, и варибельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 272-389 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:155:

(CH8CL8) варибельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 277-394 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156, и варибельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 410-516 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156; или

(CH9CL9) переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 277-394 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:157, и переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 410-516 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:157.

[22] Молекула по любому из [18]-[21], где антитело, которое специфически связывается

с CD3, или его связывающий фрагмент представляет собой scFv.

[23] Молекула по [22], где scFv содержит:

(CS1) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:136;

5 (CS2) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-241 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:137;

(CS3) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:147;

10 (CS4) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-241 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:138;

(CS5) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:139;

(CS6) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:140;

15 (CS7) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 272-511 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:155;

(CS8) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 277-516 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156; или

20 (CS9) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 277-516 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:157.

[24] Молекула по любому из [18]-[23], содержащая: первый полипептид, содержащий scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, scFv, который специфически связывается с CD3, и Fc область (i) в этом порядке от N конца к C концу; и второй полипептид, содержащий Fc область (ii), где первый полипептид

25 предпочтительно связан со вторым полипептидом в Fc области (i) и Fc области (ii).

[25] Молекула по [24], где scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, представляет собой антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающий фрагмент по [1], который представляет собой scFv.

30 [26] Молекула по [24], где scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, представляет собой антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающий фрагмент по [2], который представляет собой scFv.

[27] Молекула по [24], где scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, представляет собой антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающий фрагмент по [3], который представляет собой scFv.

35 [28] Молекула по [24], где scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, представляет собой антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающий фрагмент по [4], который представляет собой scFv.

[29] Молекула по [24], где scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, представляет собой антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающий фрагмент по [5], который представляет собой scFv.

40 [30] Молекула по любому из [19]-[24], где scFv, который специфически связывается с CD3, представляет собой антитело, которое специфически связывается с CD3, или его связывающий фрагмент по [18], который представляет собой scFv.

45 [31] Молекула по любому из [19]-[24], где scFv, который специфически связывается с CD3, представляет собой антитело, которое специфически связывается с CD3, или его связывающий фрагмент по [19], который представляет собой scFv.

[32] Молекула по любому из [19]-[24], где scFv, который специфически связывается с CD3, представляет собой антитело, которое специфически связывается с CD3, или его

связывающий фрагмент по [20] или [21], который представляет собой scFv.

[33] Молекула по любому из [19]-[24], где scFv, который специфически связывается с CD3, представляет собой антитело, которое специфически связывается с CD3, или его связывающий фрагмент по [23], который представляет собой scFv.

5 [34] Молекула по любому из [24]-[33], содержащая аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:85, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:87, аминокислотной последовательности из аминокислот 10 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:88, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:89, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:90, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:91, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:92, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:93, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:94, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:95, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности показанной в SEQ ID NO:96, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:86, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:149, и аминокислотной последовательности из 25 аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:150.

[35] Молекула по любому из [24]-[33], которая содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:155, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-516 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156, и аминокислотной последовательности из 30 аминокислот 21-516 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:157.

[36] Молекула по любому из [24]-[34], где первый полипептид содержит аминокислотную последовательность аминокислот 529-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 86, 149 или 150.

35 [37] Молекула по любому из [24]-[33] и [35], где первый полипептид содержит аминокислотную последовательность аминокислот 529-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:155, аминокислотную последовательность аминокислот 534-750 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156, или аминокислотную последовательность аминокислот 534-750 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:157. 40

[38] Молекула по [34] или [36], где первый полипептид состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:85, аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:87, аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:88, аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:89, аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной

последовательности SEQ ID NO:90, аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:91, аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:92, аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:93, аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:94, аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:95, аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:96, аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:86, аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:149, и аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:150.

[39] Молекула по [35] или [37], где первый полипептид состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:155, аминокислотной последовательности из аминокислот 20-750 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156, и аминокислотной последовательности из аминокислот 20-750 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:157.

[40] Молекула по любому из [24]-[39], где второй полипептид содержит аминокислотную последовательность аминокислот 20-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84.

[41] Молекула по любому из [18]-[23], содержащая первый полипептид, второй полипептид и третий полипептид, где

первый полипептид содержит scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, scFv, который специфически связывается с CD3, и Fc область (i) в указанном порядке от N конца к C концу,

второй полипептид содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую Fc область (ii), и

третий полипептид содержит легкую цепь иммуноглобулина ; и

второй полипептид предпочтительно связан с третьим полипептидом, и первый полипептид предпочтительно связан со вторым полипептидом в Fc областях.

[42] Молекула по [41], где scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, представляет собой антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающий фрагмент по [1], который представляет собой scFv.

[43] Молекула по [41], где scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, представляет собой антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающий фрагмент по [2], который представляет собой scFv.

[44] Молекула по [41], где scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, представляет собой антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающий фрагмент по [3], который представляет собой scFv.

[45] Молекула по [41], где scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, представляет собой антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающий фрагмент по [4], который представляет собой scFv.

[46] Молекула по [41], где scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, представляет собой антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающий фрагмент по [5], который представляет собой scFv.

[47] Молекула по любому из [42]-[46], где scFv, который специфически связывается

последовательности SEQ ID NO:92, аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:93, аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:94, аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:95, аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:96, аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:86, аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:149, и аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:150.

[55] Молекула по любому из [18]-[23], содержащая первый полипептид, содержащий scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, вариабельную область тяжелой цепи и константную область CH1 антитела, которое специфически связывается с CD3, и Fc область иммуноглобулина (i) в указанном порядке от N конца к C концу, второй полипептид, который содержит шарнирную область и Fc область (ii) иммуноглобулина, и третий полипептид, который содержит легкую цепь антитела, состоящую из вариабельной области и константной области, где первый полипептид предпочтительно связан со вторым полипептидом в Fc области (i) и Fc области (ii), и первый полипептид предпочтительно связан с третьим полипептидом в вариабельной области тяжелой цепи и константной области CH1 антитела.

[56] Молекула по [55], где scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, представляет собой антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающий фрагмент по [1], который представляет собой scFv.

[57] Молекула по [55], где scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, представляет собой антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающий фрагмент по [2], который представляет собой scFv.

[58] Молекула по [55], где scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, представляет собой антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающий фрагмент по [3], который представляет собой scFv.

[59] Молекула по [55], где scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, представляет собой антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающий фрагмент по [4], который представляет собой scFv.

[60] Молекула по [55], где scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, представляет собой антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающий фрагмент по [5], который представляет собой scFv.

[61] Молекула по любому из [18]-[21], где антитело, которое специфически связывается с CD3 или его связывающим фрагментом, представляет собой Fab.

[62] Молекула по любому из [56]-[61], где Fab, который специфически связывается с CD3, представляет собой антитело, которое специфически связывается с CD3, или его связывающий фрагмент по [18], который представляет собой Fab.

[63] Молекула по любому из [56]-[61], где Fab, который специфически связывается с CD3, представляет собой антитело, которое специфически связывается с CD3, или его связывающий фрагмент по [19], который представляет собой Fab.

[64] Молекула по любому из [56]-[61], где Fab, который специфически связывается с CD3, представляет собой антитело, которое специфически связывается с CD3, или его связывающий фрагмент по [20] или [21], который представляет собой Fab.

[65] Молекула по любому из [55]-[64], где первый полипептид содержит аминокислотную последовательность аминокислот 21-394 аминокислотной

последовательности SEQ ID NO:160.

[66] Молекула по любому из [55]-[65], где первый полипептид содержит аминокислотную последовательность по любому из (i)-(iii) ниже:

(i) аминокислотную последовательность аминокислот 20-724 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:160;

(ii) аминокислотную последовательность аминокислот 20-719 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:197; и

(iii) аминокислотную последовательность аминокислот 20-719 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:198.

[67] Молекула по любому из [55]-[66], где второй полипептид содержит аминокислотную последовательность аминокислот 20-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84.

[68] Молекула по любому из [56]-[67], где третий полипептид содержит аминокислотную последовательность аминокислот 21-127 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:161.

[69] Молекула по любому из [56]-[68], где третий полипептид содержит аминокислотную последовательность аминокислот 21-233 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:161.

[70] Молекула по любому из пунктов [15]-[69], где 1 или 2 аминокислоты удалены с карбоксильного конца аминокислотной последовательности, по меньшей мере, одного полипептида, включенного в молекулу.

[71] Полинуклеотид, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность, включенную в молекулу по любому из [15]-[70].

[72] Вектор, содержащий полинуклеотид по [71].

[73] Клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид по [71] или вектор по [72].

[74] Способ получения молекулы, которая специфически связывается с HLA/NY-ESO человека и CD3 человека, включающий: (i) стадию культивирования клетки-хозяина по [73]; и (ii) стадию очистки антитела или его связывающего фрагмента из культурального продукта, полученного на стадии (i).

[75] Молекула, специфически связывающаяся с HLA/NY-ESO человека и CD3 человека, которую получают способом по [74].

[76] Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента молекулу по любому из [15]-[70] и [75], полинуклеотид по [71], вектор по [72] или клетку-хозяина по [73].

[77] Фармацевтическая композиция по [14] или [76], которая представляет собой противораковый агент.

[78] Фармацевтическая композиция по [77], где рак представляет собой один или несколько видов рака, выбранных из группы, состоящей из рака почки, меланомы, плоскоклеточного рака, базальноклеточного рака, рака конъюнктивы, рака полости рта, рака гортани, рака глотки, рака щитовидной железы, рака легкого (немелкоклеточного рака легкого (аденокарциномы, эпидермоидного рака, крупноклеточного рака) и мелкоклеточного рака легкого), рака молочной железы, рака пищевода, рака желудка, рака двенадцатиперстной кишки, рака тонкой кишки, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака аппендикса, рака анального канала, рака печени, рака желчного пузыря, рака желчных протоков, рака поджелудочной железы, рака надпочечников, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы, рака матки, рака влагалища, липосаркомы, ангиосаркомы, хондросаркомы, рабдомиосаркомы, саркомы Юинга, остеосаркомы, недифференцированной

плеоморфной саркомы, миксофибросаркомы, злокачественной опухоли оболочек периферических нервов, забрюшинной саркомы, синовиальной саркомы, саркомы матки, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта, лейомиосаркомы, эпителиоидной саркомы, В-клеточной лимфомы, Т/НК-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, миелогенного лейкоза, лимфатического лейкоза, миелопролиферативного заболевания, миелодиспластического синдрома, множественной миеломы, карциномы яичек и рака яичников.

[79] Фармацевтическая композиция по любому из [76]-[78], которую применяют в комбинации с другим агентом.

Настоящее описание охватывает содержание, описанное в заявке на патент Японии № 2020-061476, приоритет которой испрашивается по настоящей заявке.

Полезные эффекты изобретения

Согласно настоящему изобретению получают антитело, которое связывается с HLA-A2/NY-ESO, и новое биспецифическое антитело (биспецифическую молекулу), которое связывается с HLA-A2/NY-ESO и с CD3. Также получена новая фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента такое антитело (молекулу). Такое антитело или молекула обладают цитотоксичностью и, таким образом, могут быть использованы в качестве агента для лечения или профилактики рака и подобных.

Краткое описание чертежей

[Фиг. 1] На фиг. 1 показана таблица, демонстрирующая стандартизированные gMFI анти-HLA/NY-ESO scFv: NYA-0001, NYA-1143, NYA-1154, NYA-1163, NYA-2023, NYA-2027, NYA-2035, NYA-2044, NYA-2045, NYA-2047, NYA-2048, NYA-2060, NYA-2061, NYA-2143, NYC-0003 и NYC-0004 по сравнению с T2 клетками, дополненными различными точечными мутантными пептидами. *Каждое подчеркнутое значение указывает половину или меньше стандартизированного gMFI каждого scFv по сравнению с T2 клетками, дополненными пептидом NY-ESO.

[Фиг. 2A] На фиг. 2A показана таблица, демонстрирующая информацию, касающуюся выбранных гомологичных пептидов. Аффинность связывания с HLA-A0201, спрогнозированная с использованием NetMHCpan2.8, указана в терминах 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀).

[Фиг. 2B] На фиг. 2B показана таблица, демонстрирующая стандартизированные gMFI анти-HLA/NY-ESO scFv: NYA-0001, NYA-1143, NYA-1154, NYA-1163, NYA-2023, NYA-2027, NYA-2035, NYA-2044, NYA-2045, NYA-2047, NYA-2048, NYA-2060, NYA-2061, NYA-2143, NYC-0003 и NYC-0004 по сравнению с T2 клетками, дополненными различными гомологичными пептидами. *Каждое подчеркнутое значение указывает на значение, превышающее стандартизированную gMFI каждого scFv по отношению к таковому для T2 клеток с добавлением ДМСО.

[Фиг. 3] На фиг. 3 показаны форматы антител, продемонстрированные в примерах. (а) показан формат scFv, в котором переменная область Н цепи антитела (VH, описанная ниже) лигирована с переменной областью L цепи антитела (VL, описана ниже) (оба пустые) с помощью линкера. В примерах, для оценки используют scFv анти-HLA-A2/NY-ESO и анти-CD3 scFv. (b) показан формат Fab, который включает VH (пустой), константную область Н цепи антитела (CH1: клетчатый узор), VL (пустой) и константную область L цепи антитела (границные линии). В примерах, для оценки используют анти-HLA-A2/NY-ESO Fab и подобные. (c) показан формат taFv, в котором конструкции scFv двух типов (пустые и положительные наклоны) лигированы друг с другом с помощью линкера. В примерах, для оценки используют taFv, включая анти-HLA-A2/NY-ESO scFv и анти-CD3 scFv. (d) показан формат Fc типа гетеродимера taFv,

в котором Fc (отрицательные наклоны), содержащий образующую гетеродимер мутацию, введенную в С концевой сайт taFv (первый полипептид), гетерологически связан с другим Fc (закрашено: второй полипептид). В примере, для оценки используют taFv гетеродимер Fc, содержащий анти-HLA-A2/NY-ESO scFv и анти-CD3 scFv. (e) показан формат типа Fc гетеродимера taFv-Fab, в котором Fab добавлен к формату типа Fc гетеродимера taFv. В примере, для оценки используют taFv, включая анти-HLA-A2/NY-ESO scFv и анти-CD3 scFv, и taFv-Fab-гетеродимер-Fc, включая HLA-A2/NY-ESO Fab. (f) показан первый полипептид, общий для гетеродимера taFv типа Fc и гетеродимера taFv-Fab типа Fc. Первый полипептид содержит scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, scFv, который специфически связывается с CD3, и Fc область (i) в указанном порядке от N конца к С концу. (g) показан второй полипептид taFv-гетеродимера Fc типа. Второй полипептид содержит шарнирную область и Fc область (ii). (h) показан второй полипептид taFv-Fab-гетеродимера Fc типа. Второй полипептид содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, включающую шарнирную область и Fc область (ii). (i) показан третий полипептид taFv-Fab-гетеродимера Fc типа. Третий полипептид содержит легкую цепь иммуноглобулина.

[Фиг. 4А] Фиг. 4А демонстрирует, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYF-0016, NYF-0019, NYF-0022, NYF-0023, NYF-0027, NYF-0035, NYF-0044 и NYF-0047 демонстрируют цитотоксичность в отношении клеток U266B1 человека, эндогенно экспрессирующих NY-ESO, в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=3).

[Фиг. 4В] Фиг. 4В демонстрирует, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYF-0016 и NYF-0058 демонстрируют цитотоксичность в отношении клеток U266B1 человека, эндогенно экспрессирующих NY-ESO, в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=3).

[Фиг. 4С] На фиг. 4С показано, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYF-0023, NYF-0045, NYF-0048, NYF-0060 и NYF-0061 оказывают цитотоксическое действие на эндогенные клетки U266B1, экспрессирующие NY-ESO человека, эндогенно экспрессирующие NY-ESO, в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=3).

[Фиг. 4D] На фиг. 4D показано, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYF-0016, NYF-0019, NYF-0022, NYF-0023, NYF-0027, NYF-0035, NYF-0044 и NYF-0047 демонстрируют цитотоксичность в отношении клеток NCI-H1703 человека, эндогенно экспрессирующих NY-ESO в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=3).

[Фиг. 4Е] На фиг. 4Е показано, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYF-0016 и NYF-0058 демонстрируют цитотоксичность в отношении клеток NCI-H1703 человека, эндогенно экспрессирующих NY-ESO в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=3).

[Фиг. 4F] На фиг. 4F показано, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYF-0023, NYF-0045, NYF-0048, NYF-0060 и NYF-0061 демонстрируют цитотоксичность в отношении клеток NCI-H1703 человека, эндогенно экспрессирующих NY-ESO, в присутствии PBMC человека. Планка

погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=3).

[Фиг. 4G] На фиг. 4G показано, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYF-0016, NYF-0019, NYF-0022, NYF-0023, NYF-0027, NYF-0035, NYF-0044 и NYF-0047 не оказывают цитотоксического действия на клетки AGS человека, эндогенно не экспрессирующие NY-ESO, в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=3).

[Фиг. 4H] На фиг. 4H показано, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYF-0016 и NYF-0058 не демонстрируют цитотоксичности в отношении клеток AGS человека, эндогенно не экспрессирующих NY-ESO, в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=3).

[Фиг. 4I] На фиг. 4I показано, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYF-0023, NYF-0045, NYF-0048, NYF-0060 и NYF-0061 не демонстрируют цитотоксичности в отношении клеток AGS человека, эндогенно не экспрессирующих NY-ESO, в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=3).

[Фиг. 4J] На фиг. 4J показано, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYF-0016, NYF-0019, NYF-0022, NYF-0023, NYF-0027, NYF-0035, NYF-0044 и NYF-0047 не оказывают цитотоксического действия на клетки CFPAC-1 человека, эндогенно не экспрессирующие NY-ESO, в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=3).

[Фиг. 4K] На фиг. 4K показано, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYF-0016 и NYF-0058 не демонстрируют цитотоксичности в отношении клеток CFPAC-1 человека, эндогенно не экспрессирующих NY-ESO, в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=3).

[Фиг. 4L] На фиг. 4L показано, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYF-0023, NYF-0045, NYF-0048, NYF-0060 и NYF-0061 не демонстрируют цитотоксичности в отношении клеток CFPAC-1 человека, эндогенно не экспрессирующих NY-ESO, в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=3).

[Фиг. 5A] На фиг. 5A показано, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYF-0016, NYF-0019, NYF-0044 и NYF-0047 демонстрируют противоопухолевую активность на PBMC-трансфицированных моделях человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=5, но только n=4 на 32 день в группе NYF-0044).

[Фиг. 5B] На фиг. 5B показано, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYF-0016, NYF-0022, NYF-0023, NYF-0027, NYF-0035 и NYF-0058 демонстрируют противоопухолевую активность на PBMC-трансфицированных моделях человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=5, n=6 только в группе контрольного носителя).

[Фиг. 5C] На фиг. 5C показано, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYF-0016, NYF-0045, NYF-0048, NYF-0060 и NYF-0061 демонстрируют противоопухолевую активность на PBMC-трансфицированных моделях человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=5).

[Фиг. 6A] На фиг. 6A показаны форматы антител, описанные в примерах. (a): формат

гибридного типа: Fc (косые линии), содержащий мутацию, образующую гетеродимер, и Fc (сплошной), содержащий мутацию, образующую гетеродимер, добавляют к С концевой области Fab и scFv, соответственно, и две Fc конструкции связывают. В примере, для оценки используют формат гибридного типа, содержащий анти-HLA-A2/ NY-ESO Fab и анти-CD3 scFv. (b): Формат двойного типа: Fc (отрицательные наклоны), содержащий мутацию, образующую гетеродимер, и Fc (сплошной), содержащий мутацию, образующую гетеродимер, добавляют к С концевым областям двух различных типов конструкций scFv, и две конструкции Fc гетерологически связывают. В примере, для оценки используют формат двойного типа, включающий анти-HLA-A2/NY-ESO scFv и анти-CD3 scFv. (c): формат scFv-Fab-гетеродимер Fc типа: Fc (отрицательные наклоны), содержащий мутацию, образующую гетеродимер, добавляют в С концевую область, где scFv лигируют с Fab линкером и связывают с другим Fc (сплошной). В примере, для оценки используют формат scFv-Fab-гетеродимер Fc типа, содержащий анти-CD3 scFv (положительные наклоны) и анти-HLA-A2/NY-ESO Fab. Кроме того, для оценки используют scFv-Fab-гетеродимер Fc типа, содержащий анти-HLA-A2/NY-ESO scFv (положительные наклоны) и анти-CD3 Fab.

[Фиг. 6B] На фиг. 6B показаны форматы антител, описанные в примерах. (a): формат taFv-гетеродимера Fc типа: то же, что и на фиг. 3 (d); Fc (отрицательные наклоны), содержащий образующую гетеродимер мутацию, добавляют к С концевой области taFv и гетерологически связывают с другим Fc (сплошной). В примере, для оценки используют taFv-гетеродимер Fc типа, содержащий анти-HLA-A2/NY-ESO scFv и анти-CD3 scFv. (b): формат taFv (инвертированного)-гетеродимера Fc типа: порядок двух конструкций scFv инвертирован в формате taFv-гетеродимер Fc типа. В примере, для оценки используют taFv (инвертированный)-гетеродимер Fc типа, содержащий анти-CD3 scFv и анти-HLA-A2/NY-ESO scFv. (c) показан первый полипептид taFv (инвертированного)-гетеродимера Fc типа. Первый полипептид содержит scFv, который специфически связывается с CD3, scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, и область Fc (i) в указанном порядке от N конца к С концу. (d) показан второй полипептид taFv (инвертированный)-гетеродимер Fc типа. Второй полипептид содержит шарнирную область и область Fc (ii).

[Фиг. 7A] Фиг. 7A демонстрирует, что различные биспецифические молекулы анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3; гибридного типа (NYG-3143), двойного типа (NYG-2143) и taFv-гетеродимер типа Fc (NYF-0011) демонстрируют цитотоксичность в отношении клеток U266B1 человека, эндогенно экспрессирующих NY-ESO, в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=3).

[Фиг. 7B] Фиг. 7B демонстрирует, что различные биспецифические молекулы анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3; scFv-Fab-гетеродимер Fc типа (NYF-0003), taFv-гетеродимер Fc типа (NYF-0010), taFv (инвертированный)-гетеродимер Fc типа (NYF-0004), демонстрируют цитотоксичность в отношении клеток U266B1 человека, эндогенно экспрессирующих NY-ESO в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=3).

[Фиг. 8] Аминокислотная последовательность пептида в NY-ESO (SEQ ID NO:1).

[Фиг. 9] Аминокислотная последовательность пептида в MAGEC-1 (SEQ ID NO:2).

[Фиг. 10] Праймер 1 для анализа последовательности scFv (SEQ ID NO:3).

[Фиг. 11] Праймер 2 для анализа последовательности scFv (SEQ ID NO:4).

[Фиг. 12] Нуклеотидная последовательность вариабельной области тяжелой цепи NYA-0001 (SEQ ID NO:5).

[Фиг. 13] Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи

NYA-0001 (SEQ ID NO:6).

[Фиг. 14] Нуклеотидная последовательность варибельной области легкой цепи NYA-0001 (SEQ ID NO:7).

[Фиг. 15] Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи
5 NYA-0001 (SEQ ID NO:8).

[Фиг. 16] Нуклеотидная последовательность варибельной области тяжелой цепи NYA-0060 (SEQ ID NO:9).

[Фиг. 17] Аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи NYA-0060 (SEQ ID NO:10).

10 [Фиг. 18] Нуклеотидная последовательность варибельной области легкой цепи NYA-0060 (SEQ ID NO:11).

[Фиг. 19] Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи NYA-0060 (SEQ ID NO:12).

[Фиг. 20] Нуклеотидная последовательность варибельной области тяжелой цепи
15 NYA-0068 (SEQ ID NO:13).

[Фиг. 21] Аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи NYA-0068 (SEQ ID NO:14).

[Фиг. 22] Нуклеотидная последовательность варибельной области легкой цепи NYA-0068 (SEQ ID NO:15).

20 [Фиг. 23] Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи NYA-0068 (SEQ ID NO:16).

[Фиг. 24] Нуклеотидная последовательность варибельной области тяжелой цепи NYA-0082 (SEQ ID NO:17).

[Фиг. 25] Аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи
25 NYA-0082 (SEQ ID NO:18).

[Фиг. 26] Нуклеотидная последовательность варибельной области легкой цепи NYA-0082 (SEQ ID NO:19).

[Фиг. 27] Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи NYA-0082 (SEQ ID NO:20).

30 [Фиг. 28] Нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-1163 (SEQ ID NO: 21).

[Фиг. 29] Нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-2023 (SEQ ID NO: 22).

[Фиг. 30] Нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-2027 (SEQ ID NO:
35 23).

[Фиг. 31] Нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-1143 (SEQ ID NO: 24).

[Фиг. 32] Нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-2143 (SEQ ID NO: 25).

40 [Фиг. 33] Аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-1163 (SEQ ID NO:26); NYA-1163: аминокислоты 21-266.

[Фиг. 34] Аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-2023 (SEQ ID NO:27); NYA-2023: аминокислоты 21-266.

[Фиг. 35] Аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-2027 (SEQ ID
45 NO:28); NYA-2027: аминокислоты 21-266.

[Фиг. 36] Аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-1143 (SEQ ID NO:29); NYA-1143: аминокислоты 21-266.

[Фиг. 37] Аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-2143 (SEQ ID

NO:30); NYA-2143: аминокислоты 21-266.

[Фиг. 38] Нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-1154 (SEQ ID NO: 31).

[Фиг. 39] Аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-1154 (SEQ ID NO:32); NYA-1154: аминокислоты 21-266.

[Фиг. 40] Усеченная аминокислотная последовательность HLA-A*0201 (GenBank: ASA47534.1) (SEQ ID NO:33).

[Фиг. 41] Аминокислотная последовательность β 2-микроглобина (SEQ ID NO:34).

[Фиг. 42] Нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-2035 (SEQ ID NO: 35).

[Фиг. 43] Аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-2035 (SEQ ID NO:36); NYA-2035: аминокислоты 21-266.

[Фиг. 44] Аминокислотная последовательность NYA-1143-VH01 (SEQ ID NO:37).

[Фиг. 45] Аминокислотная последовательность NYA-1143-VH02 (SEQ ID NO:38).

[Фиг. 46] Аминокислотная последовательность NYA-1143-VH03 (SEQ ID NO:39).

[Фиг. 47] Аминокислотная последовательность NYA-1143-VL01 (SEQ ID NO:40).

[Фиг. 48] Нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-2044 (SEQ ID NO: 41).

[Фиг. 49] Нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-2045 (SEQ ID NO: 42).

[Фиг. 50] Нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-2047 (SEQ ID NO: 43).

[Фиг. 51] Нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-2048 (SEQ ID NO: 44).

[Фиг. 52] Нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-2060 (SEQ ID NO: 45).

[Фиг. 53] Нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-2061 (SEQ ID NO: 46).

[Фиг. 54] Аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-2044 (SEQ ID NO:47); NYA-2044: аминокислоты 21-266.

[Фиг. 55] Аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-2045 (SEQ ID NO:48); NYA-2045: аминокислоты 21-266.

[Фиг. 56] Аминокислотная последовательность NYA-0082 (SEQ ID NO:49).

[Фиг. 57] Аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-2047 (SEQ ID NO:50); NYA-2047: аминокислоты 21-266.

[Фиг. 58] Аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-2048 (SEQ ID NO:51); NYA-2048: аминокислоты 21-266.

[Фиг. 59] Аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-2060 (SEQ ID NO:52); NYA-2060: аминокислоты 21-266.

[Фиг. 60] Аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-2061 (SEQ ID NO:53); NYA-2061: аминокислоты 21-266.

[Фиг. 61] Аминокислотные последовательности от CDRH1 до CDRH3 тяжелой цепи NYA-0001 и от CDRL1 до CDRL3 легкой цепи NYA-0001 (SEQ ID NO:54-59).

[Фиг. 62] Аминокислотная последовательность CDRL1 NYA-2023 (SEQ ID NO:60).

[Фиг. 63] Аминокислотная последовательность CDRL3 NYA-2027 (SEQ ID NO:61).

[Фиг. 64] Аминокислотные последовательности CDRH3 и CDRL3 NYA-1154 (SEQ ID NO:62 и 63).

[Фиг. 65] Аминокислотная последовательность CDRL1 NYA-0035 (SEQ ID NO:64).

[Фиг. 66] Нуклеотидная последовательность аддукта метки NYC-0003 (SEQ ID NO: 65).

[Фиг. 67] Нуклеотидная последовательность аддукта метки NYC-0004 (SEQ ID NO: 66).

5 [Фиг. 68] Аминокислотная последовательность аддукта метки NYC-0003 (SEQ ID NO:67); NYC-0003: аминокислоты с 21 по 263.

[Фиг. 69] Аминокислотная последовательность аддукта метки NYC-0004 (SEQ ID NO:68); NYC-0004: аминокислоты с 21 по 263.

10 [Фиг. 70] Нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-0001 (SEQ ID NO: 69).

[Фиг. 71] Аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-0001 (SEQ ID NO:70); NYA-0001: аминокислоты 21-266.

[Фиг. 72] Нуклеотидная последовательность HC1 (SEQ ID NO:71).

[Фиг. 73] Нуклеотидная последовательность NYF-0016-HC2 (SEQ ID NO:72).

15 [Фиг. 74] Нуклеотидная последовательность NYF-0019-HC2 (SEQ ID NO:73).

[Фиг. 75] Нуклеотидная последовательность NYF-0022-HC2 (SEQ ID NO:74).

[Фиг. 76] Нуклеотидная последовательность NYF-0023-HC2 (SEQ ID NO:75).

[Фиг. 77] Нуклеотидная последовательность NYF-0027-HC2 (SEQ ID NO:76).

[Фиг. 78] Нуклеотидная последовательность NYF-0035-HC2 (SEQ ID NO:77).

20 [Фиг. 79] Нуклеотидная последовательность NYF-0044-HC2 (SEQ ID NO:78).

[Фиг. 80] Нуклеотидная последовательность NYF-0045-HC2 (SEQ ID NO:79).

[Фиг. 81] Нуклеотидная последовательность NYF-0047-HC2 (SEQ ID NO:80).

[Фиг. 82] Нуклеотидная последовательность NYF-0048-HC2 (SEQ ID NO:81).

[Фиг. 83] Нуклеотидная последовательность NYF-0060-HC2 (SEQ ID NO:82).

25 [Фиг. 84] Нуклеотидная последовательность NYF-0061-HC2 (SEQ ID NO:83).

[Фиг. 85] Аминокислотная последовательность HC1 (SEQ ID NO:84).

[Фиг. 86] Аминокислотная последовательность NYF-0016-HC2 (SEQ ID NO:85); NYA-1143: аминокислоты 21-266; C3E-7085: аминокислоты 272-511.

30 [Фиг. 87] Аминокислотная последовательность NYF-0019-HC2 (SEQ ID NO:86); NYA-2143: аминокислоты 21-266; C3E-7085: аминокислоты 272-511.

[Фиг. 88] Аминокислотная последовательность NYF-0022-HC2 (SEQ ID NO:87); NYA-1163: аминокислоты 21-266; C3E-7085: аминокислоты 272-511.

[Фиг. 89] Аминокислотная последовательность NYF-0023-HC2 (SEQ ID NO:88); NYA-2023: аминокислоты 21-266; C3E-7085: аминокислоты 272-511.

35 [Фиг. 90] Аминокислотная последовательность NYF-0027-HC2 (SEQ ID NO:89); NYA-2027: аминокислоты 21-266; C3E-7085: аминокислоты 272-511.

[Фиг. 91] Аминокислотная последовательность NYF-0035-HC2 (SEQ ID NO:90); NYA-2035: аминокислоты 21-266; C3E-7085: аминокислоты 272-511.

40 [Фиг. 92] Аминокислотная последовательность NYF-0044-HC2 (SEQ ID NO:91); NYA-2044: аминокислоты 21-266; C3E-7085: аминокислоты 272-511.

[Фиг. 93] Аминокислотная последовательность NYF-0045-HC2 (SEQ ID NO:92); NYA-2045: аминокислоты 21-266; C3E-7085: аминокислоты 272-511.

[Фиг. 94] Аминокислотная последовательность NYF-0047-HC2 (SEQ ID NO:93); NYA-2047: аминокислоты 21-266; C3E-7085: аминокислоты 272-511.

45 [Фиг. 95] Аминокислотная последовательность NYF-0048-HC2 (SEQ ID NO:94); NYA-2048: аминокислоты 21-266; C3E-7085: аминокислоты 272-511.

[Фиг. 96] Аминокислотная последовательность NYF-0060-HC2 (SEQ ID NO:95); NYA-2060: аминокислоты 21-266; C3E-7085: аминокислоты 272-511.

[Фиг. 97] Аминокислотная последовательность NYF-0061-HC2 (SEQ ID NO:96); NYA-2061: аминокислоты 21-266; C3E-7085: аминокислоты 272-511.

[Фиг. 98] Нуклеотидная последовательность делеции NYA-0001-Fab-HC1-k (SEQ ID NO:97)

5 [Фиг. 99] Нуклеотидная последовательность NYA-0001-LC (SEQ ID NO:98).

[Фиг. 100] Аминокислотная последовательность делеции NYA-0001-Fab-HC1-k (SEQ ID NO:99); Вариабельная область тяжелой цепи NYA-0001: аминокислоты 20-139.

[Фиг. 101] Аминокислотная последовательность NYA-0001-LC (SEQ ID NO:100); Вариабельная область легкой цепи NYA-0001: аминокислоты 21-131.

10 [Фиг. 102] Нуклеотидная последовательность делеции NYA-1143-Fab-HC1-k (SEQ ID NO:101).

[Фиг. 103] Нуклеотидная последовательность NYA-1143-LC (SEQ ID NO:102).

[Фиг. 104] Нуклеотидная последовательность C3E-7085-HC2-k с делецией C (SEQ ID NO:103).

15 [Фиг. 105] Аминокислотная последовательность делеции NYA-1143-Fab-HC1-k (SEQ ID NO:104); вариабельная область тяжелой цепи NYA-1143: аминокислоты 20-139.

[Фиг. 106] Аминокислотная последовательность NYA-1143-LC (SEQ ID NO:105); вариабельная область легкой цепи NYA-1143: аминокислоты 21-131.

20 [Фиг. 107] Аминокислотная последовательность делеции C3E-7085-HC2-k (SEQ ID NO:106); C3E-7085: аминокислоты 21-260.

[Фиг. 108] Нуклеотидная последовательность делеции NYA-1143-HC1-k (SEQ ID NO:107).

[Фиг. 109] Аминокислотная последовательность делеции NYA-1143-HC1-k (SEQ ID NO:108); NYA-1143: аминокислоты 21-266.

25 [Фиг. 110] Нуклеотидная последовательность делеции C3E-7085-NYA-1154-Fab-HC2-k (SEQ ID NO:109).

[Фиг. 111] Нуклеотидная последовательность NYA-1154-LC (SEQ ID NO:110).

[Фиг. 112] Нуклеотидная последовательность делеции OAA-HC1-k (SEQ ID NO:111).

30 [Фиг. 113] Аминокислотная последовательность делеции C3E-7085-NYA-1154-Fab-HC2-k (SEQ ID NO:112); C3E-7085: аминокислоты 21-260; вариабельная область тяжелой цепи NYA-1154: аминокислоты 266-285.

[Фиг. 114] Аминокислотная последовательность NYA-1154-LC (SEQ ID NO:113); вариабельная область легкой цепи NYA-1154: аминокислоты 21-131.

35 [Фиг. 115] Аминокислотная последовательность делеции OAA-HC1-k (SEQ ID NO:114).

[Фиг. 116] Нуклеотидная последовательность делеции NYF-0010-HC2-k (SEQ ID NO:115).

[Фиг. 117] Нуклеотидная последовательность делеции NYF-0004-HC2-k (SEQ ID NO:116).

40 [Фиг. 118] Нуклеотидная последовательность делеции NYF-0011-HC2-k (SEQ ID NO:117).

[Фиг. 119] Аминокислотная последовательность делеции NYF-0010-HC2-k (SEQ ID NO:118); NYA-1154: аминокислоты 21-266; C3E-7085: аминокислоты 272-511.

45 [Фиг. 120] Аминокислотная последовательность делеции NYF-0004-HC2-k (SEQ ID NO:119); C3E-7085: аминокислоты 21-260; NYA-1154: аминокислоты 272-511.

[Фиг. 121] Аминокислотная последовательность делеции NYF-0011-HC2-k (SEQ ID NO:120); NYA-1143: аминокислоты 21-266; C3E-7085: аминокислоты 272-511.

[Фиг. 122] Аминокислотная последовательность точечного мутантного пептида 1F

NY-ESO (SEQ ID NO:121).

[Фиг. 123] Аминокислотная последовательность точечного мутантного пептида NY-ESO 2M (SEQ ID NO:122).

5 [Фиг. 124] Аминокислотная последовательность точечного мутантного пептида 3A NY-ESO (SEQ ID NO:123).

[Фиг. 125] Аминокислотная последовательность точечного мутантного пептида 4A NY-ESO (SEQ ID NO:124).

[Фиг. 126] Аминокислотная последовательность точечного мутантного пептида 5A NY-ESO (SEQ ID NO:125).

10 [Фиг. 127] Аминокислотная последовательность точечного мутантного пептида 6L NY-ESO (SEQ ID NO:126).

[Фиг. 128] Аминокислотная последовательность точечного мутантного пептида 7F NY-ESO (SEQ ID NO:127).

15 [Фиг. 129] Аминокислотная последовательность точечного мутантного пептида 8A NY-ESO (SEQ ID NO:128).

[Фиг. 130] Аминокислотная последовательность точечного мутантного пептида 9A NY-ESO (SEQ ID NO:129).

[Фиг. 131] Аминокислотная последовательность пептида gp100 (SEQ ID NO:130).

20 [Фиг. 132] Аминокислотная последовательность гомологичного пептида DOLPP1 (SEQ ID NO:131).

[Фиг. 133] Аминокислотная последовательность гомологичного пептида IL20RB (SEQ ID NO:132).

[Фиг. 134] Аминокислотная последовательность гомологичного пептида PRKD2 (SEQ ID NO:133).

25 [Фиг. 135] Аминокислотная последовательность гомологичного пептида CD163 (SEQ ID NO:134).

[Фиг. 136] Аминокислотная последовательность гомологичного пептида P2RY8 (SEQ ID NO:135).

[Фиг. 137] Аминокислотная последовательность C3E-7034 (SEQ ID NO:136).

30 [Фиг. 138] Аминокислотная последовательность C3E-7036 (SEQ ID NO:137).

[Фиг. 139] Аминокислотная последовательность C3E-7085 (SEQ ID NO:138).

[Фиг. 140] Аминокислотная последовательность C3E-7088 (SEQ ID NO:139).

[Фиг. 141] Аминокислотная последовательность C3E-7093 (SEQ ID NO:140).

35 [Фиг. 142] Аминокислотные последовательности CDRH1-CDRH3 тяжелой цепи C3E-7085 и CDRL1-CDRL3 легкой цепи C3E-7085 (SEQ ID NO:141-146).

[Фиг. 143] Аминокислотная последовательность C3E-7078 (SEQ ID NO:147).

[Фиг. 144] Нуклеотидная последовательность NYF-0014-HC2 (SEQ ID NO:148).

[Фиг. 145] Аминокислотная последовательность NYF-0014-HC2 (SEQ ID NO:149); NYA-0001: аминокислоты 21-266; C3E-7085: аминокислоты 272-511.

40 [Фиг. 146] Аминокислотная последовательность NYF-0082-HC2 (SEQ ID NO:150); NYA-0082: аминокислоты 21-266; C3E-7085: аминокислоты 272-511.

[Фиг. 147] Аминокислотная последовательность CD3 ε человека (SEQ ID NO:151).

[Фиг. 148] Нуклеотидная последовательность всего NYZ-0038-HC2 (SEQ ID NO:152).

[Фиг. 149] Нуклеотидная последовательность всего NYZ-0082-HC2 (SEQ ID NO:153).

45 [Фиг. 150] Нуклеотидная последовательность всего NYZ-0083-HC2 (SEQ ID NO:154).

[Фиг. 151] Аминокислотная последовательность всего NYZ-0038-HC2 (SEQ ID NO:155); NYA-2061: аминокислоты 21-266; C3E-7096: аминокислоты 272-511.

[Фиг. 152] Аминокислотная последовательность всего NYZ-0082-HC2 (SEQ ID NO:

156); NYA-3061: аминокислоты 21-271; C3E-7096: аминокислоты 277-516.

[Фиг. 153] Аминокислотная последовательность всего NYZ-0083-HC2 (SEQ ID NO: 157); NYA-3061: аминокислоты 21-271; C3E-7097: аминокислоты 277-516.

5 [Фиг. 154] Нуклеотидная последовательность полноразмерного NYZ-1010-HC2 (SEQ ID NO:158).

[Фиг. 155] Нуклеотидная последовательность полноразмерного C3E-7085-LC (SEQ ID NO:159).

10 [Фиг. 156] Аминокислотная последовательность полноразмерного NYZ-1010-HC2 (SEQ ID NO:160); NYA-3061: аминокислоты 21-271; вариабельная область тяжелой цепи C3E-7085: аминокислоты 277-394.

[Фиг. 157] Аминокислотная последовательность полноразмерного C3E-7085-LC (SEQ ID NO:161).

15 [Фиг. 158A] На фиг. 158A показана таблица, демонстрирующая стандартизированную gMFI Fc-конъюгированных биспецифических молекул анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3; NYZ-0038, NYZ-0082, NYZ-0083 и NYZ-1010 относительно нокаутных по CD3ε Т2-клеток, дополненных различными точечными мутантными пептидами. *Каждое подчеркнутое значение указывает половину или меньше стандартизированной gMFI каждой Fc-конъюгированной анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифической молекулы по сравнению с Т2-клетками с нокаутом по CD3ε, дополненными пептидом NY-ESO, и
20 *каждое полужирное значение указывает на четверть или меньше стандартизированной gMFI.

[Фиг. 158B] На фиг. 158B представлена таблица, демонстрирующая стандартизированную gMFI Fc конъюгированных биспецифических молекул анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3; NYZ-0038, NYZ-0082, NYZ-0083 и NYZ-1010 относительно
25 нокаутных по CD3ε Т2-клеток, дополненных различными гомологичными пептидами. *Каждое подчеркнутое значение указывает значение каждой биспецифической молекулы анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 с добавлением Fc, превышающее стандартизированную gMFI Т2-клеток с нокаутом CD3ε, дополненных ДМСО.

30 [Фиг. 159A] На фиг. 159A показано, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYZ-0038, NYZ-0082 и NYZ-0083 демонстрируют цитотоксичность в отношении клеток U266B1 человека, эндогенно экспрессирующих NY-ESO, в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=3).

35 [Фиг. 159B] На фиг. 159B показано, что Fc-конъюгированная анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифическая молекула; т.е. NYZ-1010 проявляет цитотоксичность в отношении клеток U266B1 человека, эндогенно экспрессирующих NY-ESO, в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=3).

40 [Фиг. 159C] На фиг. 159C показано, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYZ-0082 и NYZ-1010 демонстрируют цитотоксичность в отношении клеток NCI-H1703 человека, эндогенно экспрессирующих NY-ESO в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=3).

45 [Фиг. 159D] На фиг. 159D показано, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYZ-0038 и NYZ-0083 демонстрируют цитотоксичность в отношении клеток NCI-H1703 человека, эндогенно экспрессирующих NY-ESO, в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=3).

[Фиг. 159E] На фиг. 159E показано, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYZ-0038, NYZ-0082 и NYZ-0083 не демонстрируют цитотоксичности в отношении клеток AGS человека, эндогенно экспрессирующих NY-ESO, в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на

5 фигуре указывает на стандартное отклонение (n=3).

[Фиг. 159F] На фиг. 159F показано, что Fc-конъюгированная анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифическая молекула; т.е. NYZ-1010 не оказывает цитотоксического действия на клетки AGS человека, эндогенно не экспрессирующие NY-ESO, в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение

10 (n=3).

[Фиг. 159G] На фиг. 159G показано, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYZ-0082 и NYZ-1010 не демонстрируют цитотоксичности в отношении клеток CFPAC-1 человека, эндогенно не экспрессирующих NY-ESO, в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на фигуре указывает на

15 стандартное отклонение (n=3).

[Фиг. 159H] На фиг. 159H показано, что Fc-конъюгированные анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифические молекулы; т.е. NYZ-0038 и NYZ-0083 не демонстрируют цитотоксичности в отношении клеток CFPAC-1 человека, эндогенно не экспрессирующих NY-ESO, в присутствии PBMC человека. Планка погрешности на фигуре указывает на

20 стандартное отклонение (n=3).

[Фиг. 160A] На фиг. 160A показано, что Fc-конъюгированная анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифическая молекула; т.е. NYZ-0038 проявляет противоопухолевую активность на PBMC-трансфицированных моделях человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=5).

25 [Фиг. 160B] На фиг. 160B показано, что Fc-конъюгированная анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифическая молекула; т.е. NYZ-0082 проявляет противоопухолевую активность на PBMC-трансфицированных моделях человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=5).

[Фиг. 160C] На фиг. 160C показано, что Fc-конъюгированная анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифическая молекула; т.е. NYZ-0083 проявляет противоопухолевую активность на PBMC-трансфицированных моделях человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=5).

30 [Фиг. 160D] На фиг. 160D показано, что Fc-конъюгированная анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 биспецифическая молекула; т.е. NYZ-1010 проявляет противоопухолевую активность на PBMC-трансфицированных моделях человека. Планка погрешности на фигуре указывает на стандартное отклонение (n=5).

[Фиг. 161] Аминокислотная последовательность пептидного линкера (SEQ ID NO: 162).

[Фиг. 162] На фиг. 162 показано содержание полимера (%) при обработке кислотой

40 различных Fc-конъюгированных анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 биспецифических молекул.

[Фиг. 163] На фиг. 163 показаны результаты оценки стабильности раствора анти-HLA/NY-ESO scFv-гетеродимера Fc.

[Фиг. 164] Нуклеотидная последовательность полноразмерного NYA-3061 (SEQ ID NO:163).

45 [Фиг. 165] Аминокислотная последовательность полноразмерного NYA-3061 (SEQ ID NO:164).

[Фиг. 166] Нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0005 (SEQ ID NO:165).

[Фиг. 167] Аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0005 (SEQ ID NO:166).

[Фиг. 168] Нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0006 (SEQ ID NO:167).

5 [Фиг. 169] Аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0006 (SEQ ID NO:168).

[Фиг. 170] Нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0007 (SEQ ID NO:169).

10 [Фиг. 171] Аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0007 (SEQ ID NO:170).

[Фиг. 172] Нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0008 (SEQ ID NO:171).

[Фиг. 173] Аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0008 (SEQ ID NO:172).

15 [Фиг. 174] Нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0009 (SEQ ID NO:173).

[Фиг. 175] Аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0009 (SEQ ID NO:174).

20 [Фиг. 176] Нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0010 (SEQ ID NO:175).

[Фиг. 177] Аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0010 (SEQ ID NO:176).

[Фиг. 178] Нуклеотидная последовательность полноразмерного HC-h (SEQ ID NO:177).

25 [Фиг. 179] Аминокислотная последовательность полноразмерного HC-h (SEQ ID NO:178).

[Фиг. 180] Нуклеотидная последовательность полноразмерного NYD-2047-HC-k (SEQ ID NO:179).

30 [Фиг. 181] Аминокислотная последовательность полноразмерного NYD-2047-HC-k (SEQ ID NO:180).

[Фиг. 182] Нуклеотидная последовательность полноразмерного NYD-2061-HC-k (SEQ ID NO:181).

[Фиг. 183] Аминокислотная последовательность полноразмерного NYD-2061-HC-k (SEQ ID NO:182).

35 [Фиг. 184] Нуклеотидная последовательность полноразмерного NYD-3061-HC-k (SEQ ID NO:183).

[Фиг. 185] Аминокислотная последовательность полноразмерного NYD-3061-HC-k (SEQ ID NO:184).

40 [Фиг. 186] Нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0011-HC-k (SEQ ID NO:185).

[Фиг. 187] Аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0011-HC-k (SEQ ID NO:186).

[Фиг. 188] Нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0012-HC-k (SEQ ID NO:187).

45 [Фиг. 189] Аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0012-HC-k (SEQ ID NO:188).

[Фиг. 190] Нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0013-HC-k (SEQ ID NO:189).

[Фиг. 191] Аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0013-НС-k (SEQ ID NO:190).

[Фиг. 192] Нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0014-НС-k (SEQ ID NO:191).

5 [Фиг. 193] Аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0014-НС-k (SEQ ID NO:192).

[Фиг. 194] Нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0015-НС-k (SEQ ID NO:193).

10 [Фиг. 195] Аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0015-НС-k (SEQ ID NO:194).

[Фиг. 196] Нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0016-НС-k (SEQ ID NO:195).

[Фиг. 197] Аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0016-НС-k (SEQ ID NO:196).

15 [Фиг. 198] Аминокислотная последовательность полноразмерного NYZ-1007-НС2 (SEQ ID NO:197); NYA-2061: аминокислоты 21-266; вариабельная область тяжелой цепи СЗЕ-7085: аминокислоты 272-389.

[Фиг. 199] Аминокислотная последовательность полноразмерного NYZ-1017-НС2 (SEQ ID NO:198); NYA-2047: аминокислоты 21-266; вариабельная область тяжелой цепи
20 СЗЕ-7085: аминокислоты с 277 по 389.

Описание вариантов осуществления

Далее настоящее изобретение описано подробно.

1. Определение

В настоящем изобретении, термин «ген» относится к нуклеотидной цепи, включающей
25 нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислоту белка или его комплементарную цепь. Например, полинуклеотид, олигонуклеотид, ДНК, мРНК, кДНК, кРНК или подобные, которые представляют собой нуклеотидную цепь, включающую нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислоту белка или его комплементарную цепь, входят в объем «гена». Такой ген представляет собой
30 одноцепочечный, двухцепочечный, трех- или более цепочечный нуклеотид, и соединение цепи ДНК и цепи РНК, одноцепочечной цепи нуклеотидов, содержащей как рибонуклеотид (РНК), так и дезоксирибонуклеотид (ДНК), и двухцепочечный или трехцепочечный нуклеотид, содержащий такую нуклеотидную цепь, входят в объем «гена». В настоящем изобретении, термин «последовательность оснований» является
35 синонимом термина «последовательность нуклеотидов».

В настоящем изобретении термины «полинуклеотид», «нуклеотидная цепь», «нуклеиновая кислота» и «молекула нуклеиновой кислоты» являются синонимами. Например, ДНК, РНК, зонд, олигонуклеотид и праймер входят в понятие «полинуклеотид». Такой полинуклеотид состоит из 1, 2, 3 или более цепей, а также
40 соединения цепи ДНК и цепи РНК, одиночной полинуклеотидной цепи, включающей как рибонуклеотид (РНК), так и дезоксирибонуклеотид (ДНК), и двухцепочечного или трехцепочечного нуклеотида, содержащего такую полинуклеотидную цепь, входит в объем «полинуклеотида».

В настоящем изобретении термины «полипептид», «пептид» и «белок» являются
45 синонимами.

В настоящем изобретении, термин «антиген» может относиться к термину «иммуноген» по необходимости.

В настоящем изобретении, термин «клетка» охватывает различные клетки,

полученные от животных, клетки субкультуры, клетки первичной культуры, клеточные линии, рекомбинантные клетки и микроорганизмы.

В настоящем изобретении, термин «антитело» является синонимом термина «иммуноглобулин». Однако термин «антитело» в случае анти-HLA/NY-ESO антитела по настоящему изобретению относится к иммуноглобулину, содержащему константную область и вариабельную область. Антитело конкретно не ограничено, и оно может представлять собой встречающийся в природе или частично или полностью синтезированный иммуноглобулин. Анти-HLA/NY-ESO антитело по настоящему изобретению включено в термин «молекула», описанный ниже.

В настоящем изобретении, «NY-ESO пептид» означает пептид, состоящий из 9 аминокислот 157-165 NY-ESO-1 и LAGE-1 (SLLMWITQC: SEQ ID NO:1).

В настоящем изобретении «HLA-A2/NY-ESO» обозначает комплекс пептида NY-ESO и лейкоцитарного антигена-A2 гистосовместимости (HLA-A2), и он также обозначается как «HLA/NY-ESO».

В настоящем изобретении термин «анти-HLA-A2/NY-ESO антитело» относится к антителу, которое связывается с HLA-A2/NY-ESO. Другими словами, этот термин относится к антителу, которое распознает HLA-A2/NY-ESO. Кроме того, термин «анти-HLA-A2/NY-ESO scFv» относится к scFv, который связывается с HLA/NY-ESO. Другими словами, этот термин относится к scFv, который распознает HLA-A2/NY-ESO. Термины «анти-HLA-A2/NY-ESO антитело» и «анти-HLA-A2/NY-ESO scFv» также обозначаются как «анти-HLA/NY-ESO антитело» и «анти-HLA/NY-ESO scFv», соответственно.

Базовая четырехцепочечная структура антитела состоит из двух идентичных легких цепей (L цепей) и двух идентичных тяжелых цепей (H цепей). Легкая цепь соединяется с тяжелой цепью посредством одинарной ковалентной дисульфидной связи. Две тяжелые цепи связаны друг с другом посредством одной или нескольких дисульфидных связей в соответствии с изотипами тяжелых цепей. Каждая из легкой цепи и тяжелой цепи имеет дисульфидную связь внутри цепи через равные промежутки времени. В легкой цепи и тяжелой цепи имеется константная область, проявляющая очень высокое сходство аминокислотной последовательности, и вариабельная область, проявляющая низкое сходство аминокислотной последовательности. Легкая цепь содержит на своем аминоконце вариабельную область (VL), примыкающую к константной области (CL). Тяжелая цепь содержит на своем аминоконце вариабельную область (VL), примыкающую к 3 константным областям (CH1/CH2/CH3). VL спаривается с VH, и CL выравнивается с первой константной областью тяжелой цепи (CH1). VL спаривается с VH, образуя один антигенсвязывающий сайт.

Константная область антитела по настоящему изобретению конкретно не ограничена. Антитело по настоящему изобретению, предназначенное для лечения или профилактики заболеваний человека, предпочтительно, содержит константную область антитела человека. Примеры константных областей тяжелой цепи антитела человека включают C γ 1, C γ 2, C γ 3, C γ 4, C μ , C δ , C α 1, C α 2 и C ϵ . Примеры константных областей легкой цепи антитела человека включают C κ и C λ .

Fab содержит VH тяжелой цепи, примыкающую к ней CH1, VL легкой цепи и примыкающую к ней CL. Каждая из VH и VL содержит определяющую комплементарность область (CDR).

Fc (также называемый «областью Fc») представляет собой карбокси концевую область константной области тяжелой цепи, он содержит CH2 и CH3 и представляет собой димер. Fc по настоящему изобретению может содержать встречающуюся в природе последовательность или он может содержать последовательность, полученную из

встречающейся в природе последовательности путем мутации (называется «мутантным Fc»). В мультиспецифической молекуле и биспецифической молекуле по настоящему изобретению, Fc область предпочтительно представляет собой мутантный Fc, и более предпочтительно, комбинацию Fc областей, способную образовывать гетеродимер.

5 Примером комбинации Fc областей является комбинация Fc (i) в первом полипептиде и Fc (ii) во втором полипептиде, описанная ниже. Комбинация не ограничивается этим при условии, что такая комбинация Fc областей способна к ассоциации (образованию гетеродимера).

Примеры мутантного Fc включают, но не ограничены ими, модифицированную Fc
10 область, включенную в гетерополимер с улучшенной стабильностью (включая гетеродимерную Fc область), описанную в WO 2013/063702, Fc, включающую CD3 область иммуноглобулина, индуцированную из антитела IgG с «выступом» и «впадиной», содержащимися в гетерополимере, описанную в WO 1996/27011, Fc, включающую CH3 домен, включенный в гетеродимер, который становится электростатически выгодным
15 при замене одной или нескольких аминокислот заряженными аминокислотами, описанную в WO 2009/089004, гетеродимерную Fc область, включенную в гетеродимер, включающий пространственную мутацию и/или мутацию pI (изоэлектрической точки), описанную в WO 2014/110601, и гетеродимерную Fc, включающую CH3 домен с модификацией для устранения или уменьшения связывания с белком A, описанную в
20 WO 2010/151792.

Вариабельная область состоит из области с исключительной вариабельностью, называемой гипервариабельной областью (HVR), и относительно невариабельных областей, называемых каркасными областями (FR), разделенных HVR. Встречающиеся
25 в природе вариабельные области тяжелой и легкой цепей содержат 4 FR, соединенных 3 гипервариабельными областями, где гипервариабельная область каждой цепи и гипервариабельная область других цепей находятся очень близко к ним, и такие области способствуют образованию антигенсвязывающего сайта антитела.

Известно, что тяжелая цепь и легкая цепь молекулы антитела содержат 3 определяющие комплементарность области (CDR). Определяющая комплементарность
30 область также называется гипервариабельной областью, она присутствует в вариабельных областях тяжелой цепи и легкой цепи антитела, где вариабельность первичной структуры особенно высока, и, как правило, она разделена в 3 положениях в первичной структуре полипептидной цепи тяжелой цепи и легкой цепи. В настоящем изобретении, определяющие комплементарность области тяжелой цепи антитела
35 обозначены как CDRH1, CDRH2 и CDRH3 от amino конца аминокислотной последовательности тяжелой цепи, и определяющие комплементарность области легкой цепи обозначены как CDRL1, CDRL2 и CDRL3 от amino конца аминокислотной последовательности легкой цепи. Эти области примыкают друг к другу на пространственной структуре и определяют специфичность к антигенам, с которыми
40 они связываются.

В настоящем изобретении, положение и длину CDR определяют в соответствии с определением IMGT (Developmental and Comparative Immunology 27, 2003, 55-77).

FR представляет собой вариабельную область, отличную от CDR. Обычно вариабельная область включает 4 FR; т.е. FR1, FR2, FR3 и FR4.

45 CDR и FR, включенные в тяжелую и легкую цепи, представлены в порядке FRH1-CDRH1-FRH2-CDRH2-FRH3-CDRH3-FRH4 и FRL1-CDRL1-FRL2-CDRL2-FRL3-CDRL3-FRL4, соответственно, от amino конца к карбоксильному концу.

Положения CDR и FR можно определить в соответствии с различными определениями,

хорошо известными в данной области, такими как определения Kabat, Chothia, AbM, Contact, в дополнение к IMGT.

В настоящем изобретении, термин «антигенсвязывающий фрагмент антитела» относится к частичному фрагменту антитела, обладающему активностью связывания с антигеном, который состоит из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи. Примеры «антигенсвязывающего фрагмента антитела» включают, но не ограничены ими, антигенсвязывающие фрагменты, такие как Fab, F(ab')₂, scFv, Fab', Fv и однодоменное антитело (sdAb). Такой антигенсвязывающий фрагмент антитела может быть получен путем обработки полноразмерной молекулы белка антитела ферментом, таким как папаин или пепсин, или он может представлять собой рекомбинантный белок, продуцируемый в адекватной клетке-хозяине с использованием рекомбинантного гена. В настоящем изобретении, термин «связывающий фрагмент антитела» является синонимом термина «антигенсвязывающий фрагмент антитела».

В настоящем изобретении, «сайт», с которым связывается антитело; т.е. «сайт», который распознается антителом, представляет собой частичный пептид или частичную структуру более высокого порядка антигена, с которым связывается антитело или который распознается антителом.

В настоящем изобретении, такой сайт называется эпитопом или сайтом связывания антитела. В настоящем изобретении, «мутантное антитело» относится к полипептиду, имеющему аминокислотную последовательность, полученную из аминокислотной последовательности исходного антитела путем замены, делеции или добавления («добавление» включает «вставку») (далее совместно именуемые как «мутация») аминокислот и связывание с HLA/NY-ESO по настоящему изобретению. Количество мутантных аминокислот в таком мутантном антителе составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 40 или 50. Такое мутантное антитело входит в объем термина «антитело» по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении, термин «несколько» в «один или несколько» означает от 2 до 10.

Используемый в настоящем документе термин «молекула» означает молекулу, содержащую антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, описанные выше. Кроме того, термин «молекула» охватывает мультиспецифическую молекулу, образованную из антитела или множества производных от него антигенсвязывающих фрагментов.

Термин «мультиспецифическая молекула» конкретно не ограничен при условии, что такая молекула способна связываться с множеством различных эпитопов на молекуле и/или с разными эпитопами на двух или более молекулах. Мультиспецифическая молекула включает антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL). Примеры такой мультиспецифической молекулы включают, но не ограничены ими, молекулу полноразмерного антитела, содержащую два или несколько различных типов тяжелых цепей и легких цепей; т.е. мультиспецифическая молекула IgG типа и молекула, содержащая антигенсвязывающий фрагмент, состоящий из двух или нескольких типов VL и VH; т.е. молекула, полученная из комбинации Fab, Fab', Fv, scFv, sdAb или подобных, такая как tandemный scFv, диатело, одноцепочечное диатело или триатитело. Кроме того, молекула, полученная генетическим или химическим лигированием белка без иммуноглобулинового скелета и способная связываться с антигеном с антигенсвязывающим фрагментом, входит в объем мультиспецифической молекулы. В настоящем изобретении, такая мультиспецифическая молекула может называться «мультиспецифическим антителом»,

за исключением случая, когда молекула не содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, по необходимости.

Анти-HLA/NY-ESO антитело по настоящему изобретению, антигенсвязывающий фрагмент такого антитела или молекула по настоящему изобретению обладают, например, биологической активностью и физико-химическими свойствами (которые также могут быть обозначены как физические свойства). Их конкретные примеры включают различную биологическую активность, такую как цитотоксичность, ADCC активность или противоопухолевую активность (описанную ниже), и физические свойства, такие как антиген- или эпитопсвязывающая активность, стабильность при производстве или хранении и термостабильность.

В настоящем изобретении, «гибридизацию в жестких условиях» проводят в растворе, содержащем 5× SSC, при 65°C, в водном растворе, содержащем 2× SSC и 0,1% SDS, при 65°C в течение 20 минут, в водном растворе, содержащем 0,5×SSC и 0,1% SDS при 65°C в течение 20 минут, или в водном растворе, содержащем 0,2×SSC и 0,1% SDS, при 65°C в течение 20 минут в условиях промывки или эквивалентных им условиях. SSC представляет собой водный раствор 150 mM NaCl и 15 mM цитрата натрия, и n× SSC представляет собой SSC n-кратной концентрации.

В настоящем изобретении, «повреждение клетки» представляет собой любую форму патологического изменения, произошедшего в клетке. В дополнение к внешнему повреждению, термин «повреждение клетки» относится к любому повреждению, нанесенному клеточной структуре или функциям, такому как расщепление ДНК, образование димеров нуклеотидов, расщепление хромосом, повреждение митотического аппарата или снижение активности различных ферментов. В настоящем изобретении, «цитотоксичность» представляет собой индукцию повреждения клеток.

В настоящем изобретении, термин «антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC)» относится к активности NK клеток в отношении повреждения клеток-мишеней, таких как опухолевые клетки, опосредованного антителом.

В настоящем изобретении, термин «цитотоксичность, перенаправляющая Т-клетки» относится к индукции цитотоксичности, опосредованной мультиспецифической молекулой, содержащей антитело против опухолевого антигена и анти-HLA/NY-ESO антитело. В частности, антитело против опухолевого антигена связывается с опухолевой клеткой-мишенью, анти-HLA/NY-ESO антитело связывается с Т-клеткой, расстояние между опухолевой клеткой-мишенью и Т-клеткой сокращается, и цитотоксичность индуцируется активацией Т-клеток. Такая молекула может быть включена в фармацевтическую композицию.

2. Антиген

2-1. HLA/NY-ESO антиген

В настоящем изобретении, «HLA/NY-ESO» используется в том же смысле, что и «HLA/NY-ESO белок».

HLA/NY-ESO представляет собой тройной комплекс HLA-A2, β2-микроглобулина и NY-ESO пептида. HLA-A2 представляет собой аллель HLA, которая наиболее часто экспрессируется у представителей европеоидной расы. HLA образует тройной комплекс с β2-микроглобулином и пептидным фрагментом аутологичного белка в клеточном эндоплазматическом ретикулуме; комплекс представлен внеклеточно и распознается Т-клеточным рецептором (TCR) Т-клетки. Сообщается, что NY-ESO пептид (SLLMWITQC: SEQ ID NO:1, фиг. 8) представляет собой пептид, состоящий из 9 аминокислот в положениях 157-165 NY-ESO-1 и LAGE-1, который презентруется HLA-A2.

2-2. CD3 антиген

В настоящем изобретении, «CD3» используется в том же смысле, что и «CD3 белок».

CD3 экспрессируется на Т-клетке как часть мультимолекулярного Т-клеточного рецепторного комплекса, и представляет собой комплекс 5 типов полипептидных цепей γ , δ , ϵ , ζ и η (их молекулярные массы 25000-28000, 21000, 20000, 16000 и 22000, соответственно).

Примеры комплексов CD3 включают цепи γ , δ , ϵ , ζ и η , которые также называются субъединицами. Когда анти-CD3 антитело связывается с Т-клеткой, повреждение клетки индуцируется активацией Т-клетки. Многие анти-CD3 антитела связываются с CD3 ϵ .

Нуклеотидная последовательность кДНК, кодирующая CD3 ϵ человека, зарегистрирована под номером доступа: NM_000733 (NM_000733.3) в NCBI/GenBank, и аминокислотная последовательность CD3 ϵ человека зарегистрирована под номером доступа: NP_000724 (NM_000724.1) в NCBI/GenPept. Нуклеотидная последовательность кДНК, кодирующая CD3 яванского макака, зарегистрирована под номером доступа: NM_001283615.1 в GenBank. Аминокислотная последовательность CD3 ϵ человека показана в SEQ ID NO:151 из перечня последовательностей (фиг. 147).

2-3. Получение антигена

Белки-антигены, используемые в настоящем изобретении, описаны выше; т.е., HLA/NY-ESO и CD3 (далее HLA/NY-ESO и CD3 вместе именуются антигенными белками) могут быть получены из тканей животных (включая биологические жидкости), клеток, полученных из тканей животных, или культурального продукта клеток посредством, например, очистки, выделения, рекомбинации генов, трансляции *in vitro* или химического синтеза.

кДНК антигенного белка может быть получена так называемым способом ПЦР, в котором проводят полимеразную цепную реакцию (далее именуемую «ПЦР») с использованием, в качестве матрицы, библиотеки кДНК органов, экспрессирующих мРНК антигенного белка, и праймеров, специфически амплифицирующих кДНК антигенного белка (Saiki, R. K., et al., Science, 1988, 239, 487-49).

кДНК антигенного белка включает полинуклеотид, гибридизующийся в жестких условиях с полинуклеотидом, состоящим из нуклеотидной последовательности, комплементарной нуклеотидной последовательности, кодирующей антигенный белок, экспрессируемый у человека или крысы, и кодирующий белок, обладающий биологической активностью, эквивалентной биологической активности антигенного белка.

Кроме того, кДНК антигенного белка включает вариант сплайсинга, транскрибируемый из локуса антигенного белка, экспрессированного у человека или крысы, и полинуклеотид, гибридизующийся с ним в жестких условиях и кодирующий белок, обладающий биологической активностью, эквивалентной активности антигенного белка.

Нуклеотидная последовательность, кодирующая белок, содержащий аминокислотную последовательность антигенного белка человека или крысы, или аминокислотную последовательность, полученную из такой аминокислотной последовательности путем замены, делеции или добавления одной или нескольких аминокислот, из которых удалена сигнальная последовательность, и обладающий биологической активностью, эквивалентной активности антигенного белка, включен в нуклеотидную последовательность гена антигенного белка.

Белок, содержащий аминокислотную последовательность, кодируемую вариантом сплайсинга, транскрибированным из генного локуса антигенного белка человека или

крысы, или аминокислотную последовательность, полученную из такой аминокислотной последовательности путем замены, делеции или добавления одной или нескольких аминокислот, и обладающий биологической активностью, эквивалентной активности антигенного белка, включен в антигенный белок.

5 2-4. Специфичность связывания с антигенным белком

Анти-HLA/NY-ESO антитело по настоящему изобретению, его антигенсвязывающий фрагмент и подобные распознают HLA/NY-ESO. В частности, они связываются с HLA/NY-ESO антигеном. Присутствие HLA/NY-ESO у животных, отличных от человека, таких как мыши, крысы и яванские макаки, неизвестно.

10 Анти-CD3 антитело, включенное в мультиспецифическую молекулу по настоящему изобретению, его связывающие фрагменты и подобные распознают; т.е. связываются с CD3 антигеном. Такое анти-CD3 антитело и подобное, предпочтительно, связывается, например, с CD3 человека и CD3 обезьяны, и более предпочтительно, с CD3 человека и CD3 яванского макака. Напротив, такое предпочтительное анти-CD3 антитело не
15 связывается с CD3 крысы и/или мыши.

Противоопухолевую активность мультиспецифической молекулы по настоящему изобретению можно оценить, например, путем (i) трансплантации раковых клеток человека или раковой ткани человека животным, отличным от человека, которым были трансплантированы лимфоциты периферической крови человека, предпочтительно
20 крысам или мышам, и более предпочтительно, крысам или мышам с дефицитными эндогенными эффекторными функциями (например, крысам или мышам с иммунодефицитом) или (ii) трансплантации раковых клеток мыши, в которые были трансдуцированы гены HLA и NY-ESO, в животных, отличных от человека, с нокаутом гена CD3 человека, и предпочтительно, в крыс или мышей. Выполняя оценку с
25 использованием таких иммунодефицитных животных или нокаутированных животных, можно проводить различные анализы, иммуногистохимические анализы и подобные с использованием тел мышей и/или крыс. Это предпочтительно для лекарственных средств, содержащих мультиспецифическую молекулу по настоящему изобретению, для доклинических разработок и других целей.

30 В настоящем изобретении «распознавание»; т.е. «связывание» представляет собой связывание, которое не является неспецифической адсорбцией. Распознает ли, т.е. связывает ли антитело или нет, можно оценить на основе, например, константы диссоциации (KD). Предпочтительное значение KD антитела и подобных по настоящему изобретению для HLA/NY-ESO или CD3 составляет 1×10^{-5} М или меньше, 5×10^{-6} М или
35 меньше, 2×10^{-6} М или меньше или 1×10^{-6} М или меньше, их значение KD для HLA/NY-ESO предпочтительно составляет 5×10^{-7} М или меньше, 2×10^{-7} М или меньше, 1×10^{-7} М или меньше, 5×10^{-8} М или меньше, 2×10^{-8} М или меньше, 1×10^{-8} М или меньше, 5×10^{-9} М или меньше, или 2×10^{-9} М или меньше, и более предпочтительно, 1×10^{-9} М или меньше.
40 Примеры анти-HLA/NY-ESO scFv по настоящему изобретению, обладающего превосходной антигенсвязывающей активностью, включают NYA-1143, NYA-2023, NYA-2143, NYA-2044, NYA-2045, NYA-2060, NYA-2061 и NYA-3061, и их значение KD для HLA/NY-ESO, таких как NYA-1143, NYA-2044, NYA-2045 и NYA-2143, составляет
45 1×10^{-9} М или меньше (например, пример 4).

В настоящем изобретении, связывание антиген-антитело можно анализировать или оценивать, например, с помощью системы анализа биомолекулярных взаимодействий, такой как SPR или BLI, ELISA или RIA. Связывание между антигеном и антителом,

экспрессированным на клеточной поверхности, можно оценить, например, с помощью проточной цитометрии.

Способ анализа поверхностного плазмонного резонанса (SPR) выполняет кинетический анализ реакции для определения константы скорости ассоциации (значение K_a) и константы скорости диссоциации (значение K_d), и определяет константу диссоциации (значение KD), служащую показателем аффинности. Примеры аппаратов, используемых для SPR анализа, включают Biacore™ (GE Healthcare), ProteOn™ (BioRad), SPR-Navi™ (BioNavis), Spreeta™ (Texas Instruments), SPRi-PlexII™ (Horiba Ltd.) и Autolab SPR™ (Metrohm).

Способ биослойной интерферометрии (BLI) выполняет анализ взаимодействия между биомолекулами с использованием интерференции биослоя. Примером аппарата, используемого для анализа взаимодействия методом BLI, является система Octet (Pall ForteBio).

Способ твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) осуществляет обнаружение и количественное определение антигена или антитела-мишени, содержащихся в растворе образца, путем захвата антигена или антитела-мишени с использованием специфического антитела или антигена, соответственно, с использованием ферментативной реакции. Меченый ферментом антиген или антитело интегрируют в реакционную систему для определения ферментативной активности.

Ферментативную активность определяют с использованием субстрата, демонстрирующего спектры поглощения, изменяющиеся в зависимости от реакции, и ферментативную активность определяют количественно на основе анализа абсорбции.

Cell-ELISA выполняет обнаружение и количественную оценку анализируемого вещества-мишени на поверхности клетки путем захвата анализируемого вещества-мишени вместе с клеткой с использованием ферментативной реакции.

Способ радиоиммуноанализа (RIA) заключается в мечении антитела радиоактивным веществом и определении радиоактивности антитела. Таким образом, антитело может быть определено количественно.

В способе проточной цитометрии, клетки диспергируют в жидкости, жидкости дают возможность течь узко, и каждую клетку подвергают оптическому анализу. Антителу, меченному флуоресцентным красителем, позволяют связываться с антигеном клеточной поверхности посредством реакции антиген-антитело, и интенсивность флуоресценции, испускаемой меченым антителом, связанным с клеткой, анализируют для количественной оценки антигенсвязывающей способности антитела.

Примеры анти-HLA/NY-ESO антител по настоящему изобретению, демонстрирующих превосходную антигенсвязывающую специфичность, включают анти-HLA/NY-ESO scFv, такие как NYA-0001, NYA-1143, NYA-1163, NYA-2023, NYA-2027, NYA-2035, NYA-2044, NYA-2045, NYA-2047, NYA-2048, NYA-2060, NYA-2061, NYA-2143 и NYA-3061 (например, пример 6).

3. Антитело, специфически связывающееся с HLA/NY-ESO или его связывающим фрагментом.

3-1. Анти-HLA/NY-ESO или его связывающий фрагмент

Настоящее изобретение предлагает антитело, которое распознает и связывается с HLA/NY-ESO или его связывающим фрагментом.

Как описано выше, HLA/NY-ESO представляет собой комплекс, содержащий HLA-A2 и 9-mer пептид NY-ESO (SLLMWITQC: SEQ ID NO:1). NY-ESO пептид представляет собой пептид, полученный из NY-ESO-1 или LAGE-1, который представляет собой внутриклеточный белок и раковый антиген яичка. HLA/NY-ESO экспрессируется на

поверхности раковых клеток.

Анти-HLA/NY-ESO антитело по настоящему изобретению и антигенсвязывающий фрагмент антитела (который в дальнейшем может называться «антитело и подобные по настоящему изобретению») могут быть моноклональными или поликлональными антителами. В настоящем изобретении, изотип изотипа моноклонального антитела конкретно не ограничен, и примеры включают IgG, такой как IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, IgM, IgA, такой как IgA1 и IgA2, IgD и IgE. Изотип и подкласс моноклонального антитела можно определить, например, способом Оухтерлони, ELISA или RIA. Примеры моноклональных антител по настоящему изобретению включают антитело, полученное из животного, отличного от человека (антитело животного, отличного от человека), антитело человека, химеризированное антитело (также называемое «химерным антителом») и гуманизированное антитело, где предпочтительным является антитело человека. Антитело по настоящему изобретению включает мутант антитела («мутантное антитело», описанное ниже), и, например, антитело человека включает мутантное антитело человека.

Примеры антител животных, отличных от человека, включают антитела, полученные от позвоночных, таких как млекопитающие и птицы. Примеры антител, происходящих от млекопитающих, включают антитела, полученные от грызунов, такие как антитело мыши и антитело крысы. Примером полученного от птиц антитела является антитело курицы.

Примеры химеризованных антител включают, но не ограничены ими, антитела, содержащие вариабельную область, полученную из антитела животного, отличного от человека, связанного с константной областью, полученной из антитела человека (иммуноглобулина человека).

Примеры гуманизированных антител включают, но не ограничены ими, гуманизированное антитело, полученное путем трансплантации CDR в вариабельной области антитела животного, отличного от человека, в антитело человека (вариабельную область иммуноглобулина человека), гуманизированное антитело, полученное путем трансплантации, в дополнение к CDR, части последовательности каркасной области антитела животного, отличного от человека, в антитело человека, и гуманизированное антитело, полученное заменой 1 или нескольких аминокислот, полученных из антитела животного, отличного от человека, аминокислотами полученными из антитела человека.

Антитело может быть получено различными известными методами. Например, антитело можно получить способом, включающим использование гибридомы, клеточно-опосредованного иммунитета или генетической рекомбинации. Кроме того, можно получить антитело человека, полученное с помощью фагового дисплея, выбранное из библиотеки антител человека. Например, в способе фагового дисплея, вариабельная область антитела человека может быть экспрессирована в виде scFv на поверхности фага, после чего может быть выбран антигенсвязывающий фаг. Ген фага, выбранного при его связывании с антигеном, может быть проанализирован, чтобы можно было определить последовательность ДНК, кодирующую вариабельную область антигена человека, связывающуюся с антигеном. Если выяснена последовательность ДНК антигенсвязывающего scFv, можно получить вектор экспрессии, содержащий такую последовательность, ввести в подходящую клетку-хозяина и экспрессировать в ней. Таким образом, можно получить антитело человека (WO 92/01047, WO 92/20791, WO 93/06213, WO 93/11236, WO 93/19172, WO 95/01438, WO 95/15388, Annu. Rev. Immunol., 1994, 12, 433-455).

Полученное таким образом антитело с высокой активностью можно использовать

в качестве ведущего антитела, и ген, кодирующий такое ведущее антитело, можно мутировать, чтобы можно было получить мутант с более высокой активностью («мутантное антитело», описанное ниже).

Предпочтительной комбинацией CDRH1-CDRH3, включенной в тяжелую цепь анти-
 5 HLA/NY-ESO антитела по настоящему изобретению, или его антигенсвязывающего фрагмента, является CDRH1, состоящая из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:54 (фиг. 61), CDRH2, состоящая из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:55 (фиг. 61), и CDRH3, состоящая из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:56 (фиг. 61), или аминокислотная последовательность, полученная из
 10 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:56 (фиг. 61), в которой аминокислота 6 представляет собой N (Asn). Более предпочтительная комбинация CDRH1-CDRH3 включена в вариательную область тяжелой цепи NYA-0001, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:6 (фиг. 13), вариательную область тяжелой цепи NYA-0082, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:18 (фиг. 25), вариательную область тяжелой цепи NYA-2023, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:27 (фиг. 34), вариательную область тяжелой цепи NYA-2027, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:28 (фиг. 35), вариательную область
 20 тяжелой цепи NYA-1143, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:29 (фиг. 36), вариательную область тяжелой цепи NYA-1163, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:26 (фиг. 33), вариательную область тяжелой цепи NYA-2023, состоящую из
 25 аминокислотной последовательности из аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:27 (фиг. 34), вариательную область тяжелой цепи NYA-2027, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:28 (фиг. 35), вариательную область тяжелой цепи NYA-2035 состоящую из аминокислотной последовательности из
 30 аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:36 (фиг. 43), вариательную область тяжелой цепи NYA-2044, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:47 (фиг. 54), вариательную область тяжелой цепи NYA-2045, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-140 аминокислотной
 35 последовательности SEQ ID NO:48 (фиг. 55), вариательную область тяжелой цепи NYA-2047, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:50 (фиг. 57), вариательную область тяжелой цепи NYA-2048, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:51 (фиг. 58),
 40 вариательную область тяжелой цепи NYA-2060, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:52 (фиг. 59), вариательную область тяжелой цепи NYA-2061 состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:53 (фиг. 60), или вариательную области тяжелой цепи
 45 NYA-2143, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:30 (фиг. 37).

Еще один пример комбинации CDRH1-CDRH3 включен в вариательную область тяжелой цепи NYA-3061, состоящую из аминокислотной последовательности из

аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156 (фиг. 152).

Предпочтительная комбинация CDRL1-CDRL3, включенная в легкую цепь анти-HLA/ NY-ESO антитела по настоящему изобретению, или его антигенсвязывающего фрагмента, представляет собой CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:57. (фиг. 61) или аминокислотной последовательности, полученной из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:57 (фиг. 61), в которой аминокислота 7 представляет собой W (Trp) или аминокислота 8 представляет собой K (Lys), CDRL2 состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:58 (фиг. 61), и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:59 (фиг. 61), или аминокислотной последовательности, полученной из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:59 (фиг. 61), в которой аминокислота 2 представляет собой A (Ala) или S (Ser).

Более предпочтительная комбинация CDRL1-CDRL3 включена в вариабельную область легкой цепи NYA-0001, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8 (фиг. 15), вариабельную область легкой цепи NYA-0082, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:20 (фиг. 27), вариабельную область легкой цепи NYA-1143, состоящую из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:29 (фиг. 36), вариабельную область легкой цепи NYA-1163, состоящую из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:26 (фиг. 33), вариабельную область легкой цепи NYA-2023, состоящую из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:27 (фиг. 34), вариабельную области легкой цепи NYA-2027, состоящую из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:28 (фиг. 35), вариабельную область легкой цепи NYA-2035, состоящую из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:36 (фиг. 43), вариабельную область легкой цепи NYA-2044, состоящую из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:47 (фиг. 54), вариабельную область легкой цепи NYA-2045, состоящую из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:48 (фиг. 55), вариабельную область легкой цепи NYA-2047, состоящую из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:50 (фиг. 57), вариабельную область легкой цепи NYA-2048, состоящую из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:51 (фиг. 58), вариабельную область легкой цепи NYA-2060, состоящую из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:52 (фиг. 59), вариабельную область легкой цепи NYA-2061, состоящую из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:53 (фиг. 60), или вариабельную область легкой цепи NYA-2143, состоящую из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:30 (фиг. 37).

Еще один пример комбинации CDRL1-CDRL3 включен в вариабельную область легкой цепи NYA-3061, состоящую из аминокислот 161-271 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156 (фиг. 152).

Предпочтительная комбинация CDRH1-CDRH3 в тяжелой цепи и CDRL1-CDRL3 в легкой цепи анти-HLA/NY-ESO антитела по настоящему изобретению или его антигенсвязывающего фрагмента представляет собой комбинацию CDRH1, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:54 (фиг. 61), CDRH2, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:55 (фиг. 61), и CDRH3, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:56 (фиг. 61) или аминокислотной последовательности, полученной из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 56 (фиг. 61), в которой аминокислота 6 представляет собой N (Asn), и комбинацию

CDRL1, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:57 (фиг. 61), или аминокислотной последовательности, полученной из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:57 (фиг. 61), в которой аминокислота 7 представляет собой N (Asn) и/или аминокислота 8 представляет собой K (Lys), CDRL2, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:58 (фиг. 61), и CDRL3, состоящей из аминокислотной последовательности, как показана в SEQ ID NO:59 (фиг. 61) или аминокислотной последовательности, полученной из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:59, в которой аминокислота 2 представляет собой A (Ala) или S (Ser). Более предпочтительная комбинация CDRH1-CDRH3 и CDRL1-CDRL3 включена в вариательную область тяжелой цепи и вариательную область легкой цепи NYA-0001, состоящую из аминокислотных последовательностей, показанных в SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:8, вариательную область тяжелой цепи и вариательную область легкой цепи NYA-1143, состоящую из аминокислот 21-140 и аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:29 (фиг. 36), вариательную область тяжелой цепи и вариательную область легкой цепи NYA-1163, состоящую из аминокислот 21-140 и аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:26 (фиг. 33), вариательную область тяжелой цепи и вариательную область легкой цепи NYA-2023, состоящую из аминокислот 21-140 и аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:27 (фиг. 34), вариательную область тяжелой цепи и вариательную область легкой цепи NYA-2027, состоящую из аминокислот 21-140 и аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности показанной в SEQ ID NO:28 (фиг. 35), вариательную область тяжелой цепи и вариательную область легкой цепи NYA-2035, состоящую из аминокислот 21-140 и аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:36 (фиг. 43), вариательную область тяжелой цепи и вариательную область легкой цепи NYA-2044, состоящую из аминокислот 21-140 и аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:47 (фиг. 54), вариательную область тяжелой цепи и вариательную область легкой цепи NYA-2045, состоящую из аминокислот 21-140 и аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:48 (фиг. 55), вариательную область тяжелой цепи и вариательную область легкой цепи NYA-2047, состоящую из аминокислот 21-140 и аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:50 (фиг. 57), вариательную область тяжелой цепи и вариательную область легкой цепи NYA-2048, состоящую из аминокислот 21-140 и аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:51 (фиг. 58), вариательную область тяжелой цепи и вариательную область легкой цепи NYA-2060, состоящую из аминокислот 21-140 и аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:52 (фиг. 59), вариательную область тяжелой цепи и вариательную область легкой цепи NYA-2061, состоящую из аминокислот 21-140 и аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:53 (фиг. 60), или вариательную область тяжелой цепи и вариательную область легкой цепи NYA-2143, состоящую из аминокислот 21-140 и аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:30 (фиг. 37).

Еще один пример комбинации CDRH1-CDRH3 и CDRL1-CDRL3 включен в вариательную область тяжелой цепи и вариательную область легкой цепи NYA-3061, состоящую из аминокислот 21-140 и аминокислот 161-271 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156 (фиг. 152).

Предпочтительные примеры вариательной области тяжелой цепи анти-HLA/NY-ESO антитела по настоящему изобретению или его антигенсвязывающего фрагмента включают CDR тяжелой цепи, описанные выше, и вариательные области, включающие

такие CDR тяжелой цепи в соответствующей комбинации. Более предпочтительные примеры включают переменную область тяжелой цепи NYA-0001, переменную область тяжелой цепи NYA-0082, переменную область тяжелой цепи NYA-1143, переменную область тяжелой цепи NYA-1163, переменную область тяжелой цепи NYA-2023, переменная область тяжелой цепи NYA-2027, переменную область тяжелой цепи NYA-2035, переменную область тяжелой цепи NYA-2044, переменную область тяжелой цепи NYA-2045, переменную область тяжелой цепи NYA-2047, переменную область тяжелой цепи NYA-2048, переменную область тяжелой цепи NYA-2060, переменную область тяжелой цепи NYA-2061, переменную область тяжелой цепи NYA-2143 и переменную область тяжелой цепи NYA-3061.

Аминокислотная последовательность каждой переменной области тяжелой цепи является такой, как описано выше.

Предпочтительные примеры переменной области легкой цепи анти-HLA/NY-ESO антитела по настоящему изобретению или его антигенсвязывающего фрагмента включают CDR легкой цепи, описанные выше, и переменные области, включающие такие CDR легкой цепи в соответствующей комбинации. Более предпочтительные примеры включают переменную область легкой цепи NYA-0001, переменную область легкой цепи NYA-0082, переменную область легкой цепи NYA-1143, переменную область легкой цепи NYA-1163, переменную область легкой цепи NYA-2023, переменную область легкой цепи NYA-2027, переменную область легкой цепи NYA-2035, переменную область легкой цепи NYA-2044, переменную область легкой цепи NYA-2045, переменную область легкой цепи NYA-2047, переменную область легкой цепи NYA-2048, переменную область легкой цепи NYA-2060, переменную область легкой цепи NYA-2061, переменную область легкой цепи NYA-2143 и переменную область легкой цепи NYA-3061. Аминокислотная последовательность каждой переменной области легкой цепи является такой, как описано выше.

Предпочтительные примеры переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи анти-HLA/NY-ESO антитела по настоящему изобретению или его антигенсвязывающего фрагмента включают CDR тяжелой и легкой цепи, описанные выше, или CDR, включающие такие CDR в адекватной комбинации. Более предпочтительные примеры включают переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи NYA-0001, переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи NYA-0082, переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи NYA-1143, переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи NYA-1163, переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи NYA-2023, переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи NYA-2027, переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи NYA-2035, переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи NYA-2044, переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи NYA-2045, переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи NYA-2047, переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи NYA-2048, переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи NYA-2060, переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи NYA-2061, переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи NYA-2143, и переменную область легкой цепи NYA-3061.

Предпочтительные примеры тяжелой цепи анти-HLA/NY-ESO антитела по настоящему изобретению или его антигенсвязывающего фрагмента включают тяжелые цепи, включая

предпочтительные или более предпочтительные вариабельные области тяжелой цепи, описанные выше. Более предпочтительные примеры включают тяжелую цепь NYA-0001, тяжелую цепь NYA-0082, тяжелую цепь NYA-1143, тяжелую цепь NYA-1163, тяжелую цепь NYA-2023, тяжелую цепь NYA-2027, тяжелую цепь NYA-2035, тяжелую цепь NYA-2044, тяжелую цепь NYA-2045, тяжелую цепь NYA-2047, тяжелую цепь NYA-2048, тяжелую цепь NYA-2060, тяжелую цепь NYA-2061, тяжелую цепь NYA-2143 цепь и тяжелую цепь NYA-3061.

Предпочтительные примеры легкой цепи анти-HLA/NY-ESO антитела по настоящему изобретению или его антигенсвязывающего фрагмента включают легкие цепи, включая предпочтительные или более предпочтительные вариабельные области легкой цепи, описанные выше. Более предпочтительные примеры включают легкую цепь NYA-0001, легкую цепь NYA-0082, легкую цепь NYA-1143, легкую цепь NYA-1163, легкую цепь NYA-2023, легкую цепь NYA-2027, легкую цепь NYA-2035, легкую цепь NYA-2044, легкую цепь NYA-2045, легкую цепь NYA-2047, легкую цепь NYA-2048, легкую цепь NYA-2060, легкую цепь NYA-2061, легкую цепь NYA-2143 цепь и легкую цепь NYA-3061.

Предпочтительные примеры тяжелой цепи и легкой цепи анти-HLA/NY-ESO антитела по настоящему изобретению или его антигенсвязывающего фрагмента включают тяжелые цепи и легкие цепи, включая предпочтительные или более предпочтительные вариабельные области тяжелой цепи и вариабельные области легкой цепи, описанные выше. Более предпочтительные примеры включают тяжелую цепь и легкую цепь NYA-0001, тяжелую цепь и легкую цепь NYA-1143, тяжелую цепь и легкую цепь NYA-1163, тяжелую цепь и легкую цепь NYA-2023, тяжелую цепь и легкую цепь NYA-2027, тяжелую цепь и легкую цепь NYA-2035, тяжелую цепь и легкую цепь NYA-2044, тяжелую цепь и легкую цепь NYA-2045, тяжелую цепь и легкую цепь NYA-2047, тяжелую цепь и легкую цепь NYA-2048, тяжелую цепь и легкую цепь NYA-2060, тяжелую цепь и легкую цепь NYA-2061, тяжелую цепь и легкую цепь NYA-2143 и тяжелую цепь и легкую цепь NYA-3061.

Антигенсвязывающий фрагмент антитела представляет собой фрагмент, который сохраняет, по меньшей мере, антигенсвязывающую способность вне функций исходного антитела или его модифицированного продукта. Примеры функций антитела включают, как правило, антигенсвязывающую активность, активность регуляции антигенной активности, антителозависимую клеточную цитотоксичность и комплемент-зависимую цитотоксичность. Примеры функций антитела и подобных по настоящему изобретению и мультиспецифических молекул, содержащих антитело и подобные по настоящему изобретению, включают перенаправление Т-клеток, активацию Т-клеток и противораковую цитотоксичность, вызванную активацией Т-клеток.

Антигенсвязывающий фрагмент антитела конкретно не ограничен при условии, что такой фрагмент получен из антитела, которое сохраняет, по меньшей мере, антигенсвязывающую способность вне функций исходного антитела. Их примеры включают, но не ограничены ими, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, одноцепочечный Fv (scFv), содержащий Fv тяжелой цепи, лигированный с Fv легкой цепи посредством соответствующего линкера, и однодоменное антитело (sdAb). Молекула, содержащая область, отличный от антигенсвязывающего фрагмента антитела по настоящему изобретению, как в случае scFv, содержащего линкерную часть, входит в объем антигенсвязывающего фрагмента антитела по настоящему изобретению.

Молекула белка антитела, лишенная, по меньшей мере, одной или нескольких аминокислот с амино конца и/или карбоксильного конца и сохраняющая некоторые

функции антитела, входит в объем антигенсвязывающего фрагмента антитела. Модифицированный антигенсвязывающий фрагмент антитела входит в объем антитела по настоящему изобретению, его антигенсвязывающего фрагмента или модифицированного антитела или фрагмента (описано ниже).

5 Вариантом осуществления антитела по настоящему изобретению или его антигенсвязывающего фрагмента является scFv. scFv получают лигированием вариабельной области тяжелой цепи антитела с вариабельной областью его легкой цепи с помощью полипептидного линкера (Pluckthun A., The Pharmacology of Monoclonal Antibodies 113, Rosenberg and Moore (ed.), Springer Verlag, New York, 269-315, 1994, Nature
10 Biotechnology, 2005, 23, 1126-1136). Кроме того, в качестве биспецифической молекулы можно использовать тандемный scFv, полученный путем соединения двух конструкций scFv с полипептидным линкером. Кроме того, в качестве мультиспецифической молекулы можно использовать триатело или подобное, содержащее 3 или более конструкций scFv.

15 Предпочтительные примеры HLA/NY-ESO-специфического scFv (также называемого «анти-HLA/NY-ESO scFv») включают scFv, содержащий CDRH1-CDRH3 и CDRL1-CDRL3, описанные выше, их более предпочтительные примеры включают scFv, содержащий вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, и их дополнительные предпочтительные примеры включают NYA-0001 (аминокислоты 21-
20 266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:70 (фиг. 71)), NYA-0082 (содержащую аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:18 (фиг. 25)), и аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:20 (фиг. 27)), NYA-1143 (аминокислоты 21-266 аминокислотной последовательности показанной в SEQ ID NO:29 (фиг. 36)), NYA-1163 (аминокислоты 21-266 аминокислотной
25 последовательности SEQ ID NO:26 (фиг. 33)), NYA-2023 (аминокислоты 21-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:27 (фиг. 34)), NYA-2027 (аминокислоты 21-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:28 (фиг. 35)), NYA-2035 (аминокислоты 21-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:36 (фиг. 43)), NYA-2044 (аминокислоты 21-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:47
30 (фиг. 54)), NYA-2045 (аминокислоты 21-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:48 (фиг. 55)), NYA-2047 (аминокислоты 21-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:50 (фиг. 57)), NYA-2048 (аминокислоты 21-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:51 (фиг. 58)), NYA-2060 (аминокислоты 21-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:52 (фиг. 59)), NYA-2061
35 (аминокислоты 21-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:53 (фиг. 60)), и NYA-2143 (аминокислоты 21-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:30 (фиг. 37)). Другим примером является NYA-3061 (аминокислоты 21-271 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156 (фиг. 152)).

40 Предпочтительным вариантом осуществления анти-HLA/NY-ESO scFv является scFv, содержащий метку FLAG-His, слитую с его карбоксильным концом (может называться просто «аддукт метки»). Примеры предпочтительных аддуктов метки включают аддукт метки NYA-0001 (аминокислоты 20-292 SEQ ID NO:70 (фиг. 71)), аддукт метки NYA-1143 (аминокислоты 20-292 SEQ ID NO:29 (фиг. 36)), аддукт метки NYA-1163 (аминокислоты 20-292 SEQ ID NO:26 (фиг. 33)), аддукт метки NYA-2023 (аминокислоты
45 20-292 SEQ ID NO:27 (фиг. 34)), аддукт метки NYA-2027 (аминокислоты 20-292 SEQ ID NO:28 (фиг. 35)), аддукт метки NYA-2035 (аминокислоты 20-292 SEQ ID NO:36 (фиг. 43)), аддукт метки NYA-2044 (аминокислоты 20-292 SEQ ID NO:47 (фиг. 54)), аддукт метки NYA-2045 (аминокислоты 20-292 SEQ ID NO:48 (фиг. 55)), аддукт метки NYA-

2047 (аминокислоты 20-292 SEQ ID NO:50 (фиг. 57)), аддукт метки NYA-2048 (аминокислоты 20-292 SEQ ID NO:51 (фиг. 58)), аддукт метки NYA-2060 (аминокислоты 20-292 SEQ ID NO:52 (фиг. 59)), аддукт метки NYA-2061 (аминокислоты 20-292 SEQ ID NO:53 (фиг. 60)) и аддукт метки NYA-2143 (аминокислоты 20-292 SEQ ID NO:30 (фиг. 37)).

Из них, NYA-2023 и его аддукт метки, NYA-2047 и его аддукт метки, NYA-2048 и его аддукт метки, NYA-2060 и его аддукт метки, и NYA-2061 и его аддукт метки демонстрируют превосходную биологическую активность, физические свойства и подобные в биспецифических молекулах с добавлением Fc, и поэтому являются более предпочтительными.

Когда анти-HLA/NY-ESO scFv и его аддукт метки должны быть экспрессированы в клетке-хозяине, сигнальный пептид может быть добавлен к его аминоконцу. Примеры аминокислотных последовательностей аддуктов метки анти-HLA/NY-ESO scFv с добавлением сигнального пептида включают аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO:70, 29, 26-28, 36, 47, 48, 50-53, и 30 (фиг. 71, 36, 33-35, 43, 54, 55, 57-60 и 37).

scFv можно получить методом фагового дисплея, при котором вариабельная область антитела экспрессируется в виде одноцепочечного антитела (scFv) на поверхности фага, и затем выбирается антигенсвязывающий фаг (Nature Biotechnology, 2005, 23, (9), pp. 1105-1116). Ген фага, выбранного при его связывании с антигеном, может быть проанализирован, чтобы можно было определить последовательность ДНК, кодирующую вариабельную область человеческого антигена, связывающуюся с антигеном. Если выяснена последовательность ДНК антигенсвязывающего scFv, можно получить вектор экспрессии, содержащий такую последовательность, ввести в подходящую клетку-хозяина и экспрессировать в ней. Таким образом, можно получить антитело человека (WO 92/01047, WO 92/20791, WO 93/06213, WO 93/11236, WO 93/19172, WO 95/01438, WO 95/15388, Annu. Rev. Immunol., 1994, 12, pp. 433-455, Nature Biotechnology, 2005, 23 (9), pp. 1105-1116).

Антитело по настоящему изобретению может содержать одну вариабельную область тяжелой цепи и может не содержать последовательность легкой цепи. Такое антитело называется однодоменным антителом (sdAb) или нанотелом и сохраняет антигенсвязывающую способность (Muyldemans S. et al., Protein Eng., 1994, 7 (9), 1129-35, Hamers-Casterman C. et al., Nature, 1993, 363 (6428), 446-448). Такие антитела входят в объем антигенсвязывающего фрагмента антитела по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также включает одноцепочечный иммуноглобулин, содержащий полноразмерную последовательность тяжелой цепи, лигированную с последовательностью легкой цепи антитела с помощью соответствующего линкера (Lee, H-S, et al., Molecular Immunology, 1999, 36, 61-71; Shirrmann, T. et al., mAbs, 2010, 2 (1), 1-4). Такой одноцепочечный иммуноглобулин может быть димеризован, так что он может сохранять структуру и активность, подобные таковым у антитела, которое по своей природе является тетрамером. Анти-HLA/NY-ESO антитело по настоящему изобретению может представлять собой одноцепочечный иммуноглобулин.

В scFv по настоящему изобретению вариабельная область тяжелой цепи может образовывать дисульфидную связь с вариабельной областью легкой цепи.

Анти-HLA/NY-ESO антитело по настоящему изобретению может состоять из компонентов, полученных из множества различных антител, при условии, что оно связывается с HLA/NY-ESO. Его примеры включают таковые, полученные замещением тяжелых цепей и/или легких цепей среди множества различных антител, замещением

полноразмерных последовательностей тяжелых цепей и/или легких цепей, замещением в результате селективной замены любой вариабельной области или константной области, и таковые, полученные в результате селективной замены части или всей CDR. В химеризованном антителе, вариабельная область тяжелой цепи и вариабельная область легкой цепи могут быть получены из другого анти-HLA/NY-ESO антитела по настоящему изобретению. В вариабельных областях тяжелой цепи и легкой цепи гуманизированного антитела, CDR1 тяжелой цепи - CDR3 тяжелой цепи и CDR1 легкой цепи - CDR3 легкой цепи могут быть получены из двух или нескольких типов анти-HLA/NY-ESO антител в соответствии с настоящим изобретением. В вариабельных областях тяжелой цепи и легкой цепи антитела человека, комбинация CDR1 тяжелой цепи - CDR3 тяжелой цепи и CDR1 легкой цепи - CDR3 легкой цепи может быть получена из двух или нескольких типов анти-HLA/NY-ESO антител по настоящему изобретению.

Анти-HLA/NY-ESO антитело по настоящему изобретению включает антитело, которое содержит аминокислотную последовательность, кодируемую нуклеотидной последовательностью, включенной в полинуклеотид, гибридизующийся в жестких условиях с комплементарной цепью полинуклеотида, содержащего нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность, включенную в анти-HLA/NY-ESO антитело по настоящему изобретению и связывающуюся с HLA/NY-ESO.

Это может быть антитело, содержащее аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичность с аминокислотной последовательностью, включенной в вариабельную область тяжелой цепи анти-HLA/NY-ESO антитела по настоящему изобретению (предпочтительно аминокислотной последовательностью аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:27, аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:38, аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:39, или аминокислотной последовательностью аминокислот 21-140 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:160, SEQ ID NO:197 или SEQ ID NO:198) и/или аминокислотной последовательностью, включенной в вариабельную область ее легкой цепи (предпочтительно, аминокислотной последовательностью аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:27, аминокислотной последовательностью аминокислот 156-266 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:52, аминокислотной последовательностью, показанной в SEQ ID NO:40, аминокислотной последовательностью аминокислот 161-271 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:160, или аминокислотной последовательностью аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:197 или SEQ ID NO:198) или его антигенсвязывающий фрагмент.

Когда положение и длину вариабельной области легкой цепи определяют в соответствии с определением, которое отличается от IMGT (например, Kabat, Chothia, AbM, Contact), одна или несколько аминокислот, таких как аргинин или глицин, могут дополнительно включаться в карбоксильный конец аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи, определенной в соответствии с определением IMGT. Такое антитело или его связывающий фрагмент, содержащий такую вариабельную область легкой цепи, входит в объем антитела по настоящему изобретению или его связывающего фрагмента.

Антитело и подобные по настоящему изобретению можно получить путем введения мутации в связывающий фрагмент анти-HLA/NY-ESO антитела по настоящему

изобретению и оптимизации способности связываться с HLA/NY-ESO, и, в частности, с HLA/NY-ESO человека и/или яванского макака. Конкретные примеры способов введения мутации включают случайный мутагенез с использованием ПЦР с ошибками, сайт-направленное введение аминокислот с использованием библиотек NHK, сайт-направленный мутагенез с использованием структурной информации и любую их комбинацию.

3-2. Мутант анти-HLA/NY-ESO антитела (мутантное антитело)

Мутантное антитело анти-HLA/NY-ESO антитела по настоящему изобретению может быть, предпочтительно, предложено с, например, пониженной восприимчивостью к деградации или окислению белка, сохраненной или улучшенной биологической активностью или функциями, подавлением снижения или изменения такой активности или функций, улучшенной или регулируемой антигенсвязывающей способностью, физико-химическими свойствами или функциональными свойствами. Известно, что белок изменяет свои функции или активность при чередовании конкретной боковой цепи аминокислоты на его поверхности, и примеры включают дезамидирование боковой цепи аспарагина и изомеризацию боковой цепи аспарагиновой кислоты. Антитело, полученное в результате замены конкретной аминокислоты другой аминокислотой с целью предотвращения изменения боковой цепи аминокислоты, входит в объем мутантного антитела по настоящему изобретению.

Примером мутантного антитела по настоящему изобретению является антитело, содержащее аминокислотную последовательность, полученную из аминокислотной последовательности исходного антитела путем консервативной аминокислотной замены. Консервативная аминокислотная замена происходит внутри аминокислотной группы, связанной с боковой цепью аминокислоты.

Предпочтительными аминокислотными группами являются следующие: кислотная группа: аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота; основная группа: лизин, аргинин и гистидин; не полярная группа: аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин и триптофан; и незаряженное полярное семейство: глицин, аспарагин, глутамин, цистеин, серин, треонин и тирозин. Другими предпочтительными аминокислотными группами являются следующие: алифатическая гидроксильная группа: серин и треонин; амидосодержащая группа: аспарагин и глутамин; алифатическая группа: аланин, валин, лейцин и изолейцин; и ароматическая группа: фенилаланин, триптофан и тирозин. В таком мутантном антителе аминокислотную замену предпочтительно проводят, воздерживаясь от снижения антигенсвязывающей активности исходного антитела.

Анти-HLA/NY-ESO антитело по настоящему изобретению, его антигенсвязывающий фрагмент, его мутант (мутантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент) или молекула по настоящему изобретению включает: мутантное антитело, содержащее аминокислотную последовательность, полученную из аминокислотной последовательности антитела по настоящему изобретению, такого как NYA-2023, путем консервативной аминокислотной замены и/или другой мутации и связывания с HLA/NY-ESO, его антигенсвязывающий фрагмент, и молекулы, содержащие их; химеризированное антитело, гуманизированное антитело или антитело человека, содержащее CDR аминокислотной последовательности, полученной из аминокислотной последовательности любой из CDRH1-CDRH3 и CDRL1-CDRL3, полученной из антитела по настоящему изобретению, включая NYA-2023, путем консервативной аминокислотной замены и/или другой мутации и связывания с HLA/NY-ESO, его антигенсвязывающим фрагментом или молекулой, содержащей его.

3-3. Связывающий фрагмент анти-HLA/NY-ESO антитела

В одном из аспектов настоящего изобретения, предложен антигенсвязывающий фрагмент анти-HLA/NY-ESO антитела по настоящему изобретению (далее он упоминается просто как «связывающий фрагмент»). Связывающие фрагменты анти-HLA/NY-ESO антитела по настоящему изобретению включают связывающие фрагменты химеризованного антитела, гуманизированного антитела и антитела человека. Связывающий фрагмент антитела представляет собой фрагмент, который сохраняет, по меньшей мере, антигенсвязывающую способность функций исходного антитела или его модифицированного продукта. В общем, примеры таких функций антител включают антигенсвязывающую активность, активность регуляции антигенной активности (например, агонистическую активность), активность интернализации антигена в клетку и активность ингибирования или стимуляции взаимодействий между антигеном и веществом, взаимодействующим с ним.

Связывающий фрагмент антитела конкретно не ограничен при условии, что он представляет собой фрагмент фрагмента, сохраняющего, по меньшей мере, антигенсвязывающую способность активности исходного антитела. Примеры такого связывающего фрагмента антитела включают, но не ограничены ими, Fab, Fab', F(ab')₂, одноцепочечные Fab (scFab), в которых карбоксильный конец легкой цепи Fab лигирован с амино концом тяжелой цепи Fab через соответствующий линкер, Fv, одноцепочечный Fv (scFv), содержащий Fv тяжелой цепи, лигированный с Fv легкой цепи через соответствующий линкер, и однодоменное антитело (sdAb) с одной вариабельной областью тяжелой цепи, но без последовательности легкой цепи, которое также называют нанотелом (Muyldegans S. et al., Protein Eng., 1994, 7 (9), 1129-35, Hamers-Casterman C. et al., Nature, 1993, 363 (6428), 446-448). Молекула, содержащая области, отличные от связывающего фрагмента антитела по настоящему изобретению, такие как scFab или scFv, содержащие линкерную область, входит в объем связывающего фрагмента антитела по настоящему изобретению.

3-4. Модифицированное анти-HLA/NY-ESO антитело, его модифицированный связывающий фрагмент или их комплекс

Настоящее изобретение предлагает модифицированное антитело или его модифицированный связывающий фрагмент. Модифицированное антитело по настоящему изобретению или его модифицированный связывающий фрагмент подвергают химической или биологической модификации. Примеры химической модификации включают связь химической части с остовом аминокислоты и химическую модификацию N-связанных или O-связанных углеводных цепей. Примеры биологической модификации включают посттрансляционную модификацию (например, добавление сахарной цепи к N- или O-связи, обработку аминоконцевой или карбоксиконцевой области, дезамидирование, изомеризацию аспарагиновой кислоты и окисление метионина) и добавление метионина к аминоконцу с помощью экспрессии в прокариотической клетке-хозяине. Кроме того, метки, которые позволяют обнаруживать или выделять антитело или антиген по настоящему изобретению, такие как ферментная метка, флуоресцентная метка и аффинная метка, входят в объем модифицированного антитела или антигена, как описано выше. Модифицированное антитело по настоящему изобретению или его связывающий фрагмент, как описано выше, можно использовать для улучшения стабильности и сохраняемости в крови исходного антитела по настоящему изобретению или его связывающего фрагмента, снижения антигенности, обнаружения или выделения антитела или антигена, и другие цели.

Примеры химических частей, включенных в химически модифицированное антитело

или фрагмент, включают водорастворимые полимеры, такие как полиэтиленгликоль (PEG), полимер этиленгликоля/пропиленгликоля, карбоксиметилцеллюлозу, декстран и поливиниловый спирт.

Примеры биологической модификации включают обработку ферментами, обработку клеток, добавление других пептидов, таких как метки, посредством генетической рекомбинации и использование клеток-хозяев, экспрессирующих ферменты, модифицированные эндогенными или экзогенными сахарными цепями.

Такая модификация может быть предложена в любом желаемом положении в антителе или его связывающем фрагменте, и в одном или нескольких положениях могут быть предложены одинаковые или два или несколько различных типов модификации.

Однако делеция такой последовательности тяжелой цепи или модификация последовательности тяжелой цепи или легкой цепи не оказывает существенного влияния на антигенсвязывающую способность и эффекторные функции антитела (например, на активацию комплемента или антителозависимую цитотоксичность).

Соответственно, настоящее изобретение охватывает антитело, подвергнутое такой делеции или модификации. Примеры включают мутант с делецией, лишенный 1 или 2 аминокислот на карбоксильном конце тяжелой цепи (Journal of Chromatography A; 705; 129-134, 1995), мутант с делецией, лишенный 2 аминокислот (глицина и лизина) на карбоксильном конце тяжелой цепи и подвергнутый амидированию пролина на карбоксильном конце (Analytical Biochemistry, 360: 75-83, 2007), и антитело, полученное в результате пироглутамилирования amino-концевого глутамина или глутаминовой кислоты тяжелой или легкой цепи (WO 2013/147153) (в совокупности они называются «делеционными мутантами»). Пока сохраняются антигенсвязывающая способность и эффекторные функции, антитело по настоящему изобретению, лишенное конца тяжелой цепи и карбоксильного конца легкой цепи, не ограничивается делеционными мутантами, описанными выше. Когда антитело по настоящему изобретению содержит 2 или несколько цепей (например, тяжелых цепей), любая из таких 2 или нескольких цепей (например, тяжелых цепей) или обе могут представлять собой полноразмерную тяжелую цепь или тяжелую цепь, выбранную из группы, состоящей из делеционных мутантов, описанных выше. Хотя на количественное соотношение или числовое соотношение молекул делеционного мутанта будут влиять тип и условия культивирования культивируемых клеток млекопитающих животных, продуцирующих антитело по настоящему изобретению, основными компонентами антитела по настоящему изобретению могут быть обе из 2 тяжелых цепей, лишенных аминокислотного остатка на карбоксильном конце.

Кроме того, антитело по настоящему изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент (включая те, которые входят в молекулу, мультиспецифическую молекулу и биспецифическую молекулу по настоящему изобретению), содержащие от одной до нескольких аминокислот, полученных из вектора экспрессии и/или или сигнальную последовательность, добавленную к amino-концу и/или карбокси-концу (и частично или полностью модифицированную, как описано выше) или подобные, входят в объем модифицированного антитела по настоящему изобретению или его модифицированного антигенсвязывающего фрагмента, пока сохраняется представляющая интерес антигенсвязывающая активность. Молекула, содержащая такое модифицированное антитело или его модифицированный антигенсвязывающий фрагмент, входит в объем молекулы по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении «антитело или его связывающий фрагмент» включает «модифицированное антитело или его модифицированный антигенсвязывающий

фрагмент». Кроме того, «антитело или его антигенсвязывающий фрагмент», включенные в молекулу, мультиспецифическую молекулу и биспецифическую молекулу по настоящему изобретению, включают «модифицированное антитело или его модифицированный антигенсвязывающий фрагмент».

5 Антителозависимая клеточная цитотоксичность может быть усилена регулированием (гликозилированием, афукозилированием и подобными) модификации сахарной цепи, связанной с антителом по настоящему изобретению. Известные методы регуляции модификации сахарной цепи антитела описаны, например, в WO 99/54342, WO 00/61739 и WO 02/31140, хотя методы ими не ограничиваются.

10 Настоящее изобретение охватывает комплекс антитела и других молекул, лигированных друг с другом линкером (т.е. иммуноконъюгатом). Примером комплекса антитело-лекарственное средство, включающего антитело, связанное с радиоактивным веществом, или соединение, обладающее фармакологической активностью, является конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC) (Methods Mol. Biol., 2013, 1045: 1-27; 15 Nature Biotechnology, 2005, 23, pp. 1137-1146).

Кроме того, настоящее изобретение охватывает комплекс, содержащий такое антитело, связанное с другим функциональным полипептидом. Примером такого комплекса антитело-пептид является комплекс антитела с альбумин-связанным полипептидом (Protein Eng. Des. Sel., 2012, (2): 81-8).

20 Модифицированное антитело, антитело с регулируемой модификацией сахарной цепи и комплекс, описанный выше, входят в объем антитела по настоящему изобретению, и связывающие фрагменты модифицированного антитела, антитела с регулируемой модификацией сахарной цепи и комплекса находятся в рамках связывающего фрагмента антитела по настоящему изобретению.

25 4. Способ получения антител

Антитело по настоящему изобретению может быть получено в клетке в виде рекомбинантного антитела, например, путем встраивания ДНК, кодирующей вариабельную область тяжелой цепи, или ДНК, кодирующей вариабельную область легкой цепи, в вектор экспрессии, трансформации клетки-хозяина для экспрессии с 30 вектором и культивирования клетки-хозяина.

Что касается ДНК, кодирующей антитела, ДНК, кодирующую тяжелую цепь, можно получить путем лигирования ДНК, кодирующей вариабельную область тяжелой цепи, с ДНК, кодирующей константную область тяжелой цепи, и ДНК, кодирующую легкую цепь, можно получить путем лигирования ДНК, кодирующей вариабельную область 35 легкой цепи, с ДНК, кодирующей константную область легкой цепи.

Анти-HLA/NY-ESO антитело по настоящему изобретению может быть получено путем встраивания ДНК, кодирующей тяжелую цепь, и ДНК, кодирующей легкую цепь, упомянутых выше, в вектор экспрессии, трансформации клетки-хозяина вектором и культивирования клетки-хозяина. В таком случае, ДНК, кодирующая тяжелую цепь, 40 и ДНК, кодирующая легкую цепь, указанные выше, могут быть введены в один и тот же вектор экспрессии, и клетка-хозяин может быть трансформирована этим вектором. Альтернативно, ДНК, кодирующая тяжелую цепь, и ДНК, кодирующая легкую цепь, могут быть введены в отдельные векторы, и клетка-хозяин может быть трансформирована двумя векторами. В этом случае ДНК, кодирующие вариабельную 45 область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, можно ввести в вектор, в который заранее были введены ДНК, кодирующая константную область тяжелой цепи, и ДНК, кодирующая константную область легкой цепи. Кроме того, вектор может содержать ДНК, кодирующую сигнальный пептид, который способствует секреции

антитела из клетки-хозяина. В этом случае, ДНК, кодирующую сигнальный пептид, и ДНК, кодирующую антитело, заранее лигируют в рамке. Антитело может быть получено в виде зрелого белка путем удаления сигнального пептида после образования антитела.

В этом случае, ДНК, кодирующая переменную область тяжелой цепи, ДНК, кодирующая переменную область легкой цепи, ДНК, содержащая ДНК, кодирующую переменную область тяжелой цепи, лигированная с ДНК, кодирующей константную область тяжелой цепи, или ДНК, содержащая ДНК, кодирующую переменную область легкой цепи, лигированная с ДНК, кодирующей константную область легкой цепи, может быть функционально лигирована с элементом, таким как промотор, энхансер или сигнал полиаденилирования. Когда ДНК «функционально лигирована» в настоящем документе, ДНК лигируется с элементом так, что элемент может выполнять свои функции.

Вектор экспрессии конкретно не ограничен, при условии, что он может быть реплицирован в клетке животного, клетке бактерии, клетке дрожжей или другом хозяине, и его примеры включают известные плазмиды и фаги. Примеры вектора, используемого для создания вектора экспрессии, включают pcDNATM (Thermo Fisher Scientific), вектор Flexi® (Promega), pUC19, pUEX2 (Amersham), pGEX-4T, pKK233-2 (Pharmacia) и pMAMneo (Clontech). В качестве клеток-хозяев можно использовать прокариотические клетки, такие как *Escherichia coli* и *Bacillus subtilis*, и эукариотические клетки, такие как дрожжи и клетки животных, где использование эукариотических клеток является предпочтительным. Примеры клеток животных включают линию клеток эмбриональной почки человека HEK293 и клеток яичника китайского хомячка (CHO). Достаточно ввести вектор экспрессии в клетку-хозяина известным способом для трансформации клетки-хозяина. Примеры способов включают способ электропорации, способ преципитации фосфатом кальция и способ трансфекции DEAE-декстраном. Полученное антитело можно очистить обычными способами выделения или очистки белка. Например, подходящим образом могут быть выбраны и объединены аффинная хроматография или другие методы хроматографии, фильтрация, ультрафильтрация, высаливание, диализ и подобные.

5. Молекула, которая связывается с HLA/NY-ESO

Молекула по настоящему изобретению содержит анти-HLA/NY-ESO антитело по настоящему изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент. Молекула по настоящему изобретению предпочтительно представляет собой мультиспецифическую молекулу, содержащую 2 или несколько сайтов связывания антигена. В частности, молекула по настоящему изобретению может связываться с 2 или несколькими различными эпитопами на молекуле или с разными эпитопами на 2 или нескольких различных молекулах, и такая молекула содержит множество различных антигенсвязывающих фрагментов. Примеры такой мультиспецифической молекулы включают, но не ограничены ими, мультиспецифическую молекулу IgG-типа и мультиспецифическую молекулу, содержащую два или несколько типов переменных областей, например, фрагменты антител, такие как тандемное scFv (taFv), одноцепочечное антитело, антитело и триантитело, а также фрагмент антитела, полученный в результате ковалентного или не ковалентного связывания. Мультиспецифическая молекула может содержать Fc.

Мультиспецифическая молекула по настоящему изобретению может содержать, в дополнение к анти-HLA/NY-ESO антителу по настоящему изобретению или его антигенсвязывающему фрагменту, один или два или несколько типов антител или их антигенсвязывающих фрагментов. Примеры таких антигенсвязывающих фрагментов

антитела включают Fab, F(ab)', Fv, scFv и sdAb.

Предпочтительная мультиспецифическая молекула по настоящему изобретению дополнительно содержит анти-CD3 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, и она также специфически связывается с CD3.

5 Анти-CD3 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, включенные в состав мультиспецифической молекулы по настоящему изобретению, конкретно не ограничены, при условии, что это CD3-связывающее антитело человека или его связывающий
фрагмент, и оно предпочтительно связывается с CD3 примата, отличного от человека, такого как яванский макак. Более предпочтительным примером анти-CD3 антитела
10 или его антигенсвязывающего фрагмента является антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие вариабельную область тяжелой цепи CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:141, вариабельную область тяжелой цепи CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:142, вариабельную область тяжелой цепи CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:143, вариабельную область легкой цепи CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:144, вариабельную область легкой цепи CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:145, и вариабельную область легкой цепи CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:146 (фиг. 142).

20 Примером более предпочтительного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDRH1-CDRH3 и CDRL1-CDRL3, является антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий вариабельную область тяжелой цепи C3E-7034, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-119 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:136 (фиг. 137), вариабельную область тяжелой цепи C3E-7036, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-119 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:137 (фиг. 138), вариабельную область тяжелой цепи C3E-7085, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-119 SEQ ID NO:138 (фиг. 139), вариабельную область тяжелой цепи C3E-7088, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-119 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:139 (фиг. 140), вариабельную область тяжелой цепи C3E-7093, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-119 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:140 (фиг. 141), вариабельную область тяжелой цепи C3E-7096, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 272-389 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:155 (фиг. 151), вариабельную область тяжелой цепи C3E-7096, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 277-394 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156 (фиг. 152), и вариабельную область тяжелой цепи C3E-7097. область, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 277-394 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:157 (фиг. 153).

40 Примером более предпочтительного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDRH1-CDRH3 и CDRL1-CDRL3, является антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий вариабельную область легкой цепи C3E-7034, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 135-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:136 (фиг. 137), вариабельную область легкой цепи C3E-7036, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 135-241 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:137 (фиг. 138), вариабельную область легкой цепи C3E-7085, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 135-241 аминокислотной последовательности SEQ

ID NO:138 (фиг. 139), переменную область легкой цепи C3E-7088, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 135-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:139 (фиг. 140), переменную область легкой цепи C3E-7093, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 135-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:140 (фиг. 141), переменную область легкой цепи C3E-7096, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 405-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:155 (фиг. 151), переменную область легкой цепи C3E-7096 состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 410-516 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156 (фиг. 152), и переменную области легкой цепи C3E-7097, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 410-516 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:157 (фиг. 153).

Примером более предпочтительного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDRH1-CDRH3 и CDRL1-CDRL3, является антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие комбинацию переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи C3E-7034, состоящую из аминокислот 2-119 и аминокислот 135-243 SEQ ID NO:136 (фиг. 137), комбинацию переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи C3E-7036, состоящую из аминокислот 2-119 и аминокислот 135-241 SEQ ID NO:137 (фиг. 138), комбинацию переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи C3E-7078, состоящую из аминокислот 2-119 и аминокислот 135-243 SEQ ID NO:147 (фиг. 143), комбинацию переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи C3E-7085, состоящую из аминокислот 2-119 и аминокислот 135-241 SEQ ID NO:138 (фиг. 139), комбинацию переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи C3E-7088, состоящую из аминокислот 2-119 и аминокислот 135-243 SEQ ID NO:139 (фиг. 140), комбинацию переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи C3E-7093, состоящую из аминокислот 2-119 и аминокислот 135-243 SEQ ID NO:140 (фиг. 141), комбинацию переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи C3E-7096, состоящую из аминокислот 272-389 и аминокислот 405-511 SEQ ID NO:155 (фиг. 151), комбинацию переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи C3E-7096, состоящую из аминокислот 277-394 и аминокислот 410-516 SEQ ID NO:156 (фиг. 152), и комбинацию переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи C3E-7097, состоящую из аминокислот 277-394 и аминокислот 410-516 SEQ ID NO:157 (фиг. 153).

Кроме того, примеры более предпочтительного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего CDRH1-CDRH3 и CDRL1-CDRL3, включают scFv C3E-7034, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:136 (фиг. 137), scFv C3E-7036, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-241 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:137 (фиг. 138), scFv C3E-7078, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:147 (фиг. 143), scFv C3E-7085, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-241 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:138 (фиг. 139), scFv C3E-7088, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:139 (фиг. 140), scFv C3E-7093, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:140 (фиг. 141), и антитело или его связывающий

фрагмент, содержащий любую из таких конструкций scFv. Предпочтительный вариант осуществления CD3-специфического scFv (который может называться «анти-CD3 scFv») включает scFv, содержащий метку FLAG-His, добавленную к его карбоксильному концу (может быть просто назван «аддуктом метки»). Примеры предпочтительных аддуктов метки включают C3E-7034 (SEQ ID NO:136; фиг. 137), C3E-7036 (SEQ ID NO:137; фиг. 138), C3E-7085 (SEQ ID NO:138; фиг. 139), C3E-7088 (SEQ ID NO:139; фиг. 140) и C3E-7093 (SEQ ID NO:140; фиг. 141), где C3E-7085 является более предпочтительным.

Предпочтительным примером мультиспецифической молекулы по настоящему изобретению является биспецифическая молекула. «Биспецифическая» молекула способна связываться с двумя разными эпитопами на одной молекуле или с разными эпитопами на двух молекулах и включает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, обладающие такой биспецифичностью. Биспецифическая молекула по настоящему изобретению связывается с HLA/NY-ESO и дополнительно связывается с CD3.

Примеры биспецифической молекулы по настоящему изобретению включают те, которые имеют структуры (форматы), описанные ниже.

В биспецифической молекуле двойного scFv типа, каждый из двух типов конструкций scFv, связывающихся с разными эпитопами, может связываться с одним Fc димера с линкером или может напрямую связываться с ним без линкера. Альтернативно, каждому из двух типов конструкций scFv, связывающихся с разными эпитопами, разрешено связываться с CH и CL с помощью линкеров и, кроме того, им разрешено связываться с одним Fc димера с помощью линкеров. В такой биспецифической молекуле, Fc, содержащий образующую гетеродимер мутацию ниже одного scFv, гетерологически ассоциирован с другим Fc, содержащим образующую гетеродимер мутацию ниже другого scFv. Биспецифическая молекула двойного scFv типа упоминается как биспецифическая молекула двойного типа или просто как молекула двойного типа (фиг. 6A(b)).

В настоящем изобретении, например, можно использовать биспецифическую молекулу двойного типа, состоящую из анти-HLA-A2/NY-ESO scFv и анти-CD3 scFv.

Альтернативно, биспецифическая молекула по настоящему изобретению может содержать Fab и scFv, связывающиеся с разными эпитопами, Fab первого антитела может быть связан с одним Fc димера, и scFv второго антитела может быть связан с другим Fc с помощью линкеров. В такой биспецифической молекуле, Fc, содержащий образующую гетеродимер мутацию ниже Fab, гетерологически связан с Fc, содержащим образующую гетеродимер мутацию ниже scFv. Такую биспецифическую молекулу называют «биспецифической молекулой гибридного типа» или «гибридным типом» (фиг. 6A (a)). В настоящем изобретении, например, можно использовать гибридный тип, состоящий из анти-HLA-A2/NY-ESO Fab и анти-CD3 scFv.

Кроме того, биспецифическая молекула может позволять Fab первого антитела и scFv второго антитела присоединяться к одному Fc димера с линкерами. В таком случае, Fab может быть разрешено присоединяться к Fc, и scFv может быть разрешено присоединяться к такому Fab. Альтернативно, scFv может быть позволено присоединяться к Fc, и Fab может быть позволено присоединяться к такому scFv. Предпочтительно, Fab можно присоединить к Fc, и scFv можно присоединить к такому Fab. scFv может присоединяться к вариабельной области Fab с помощью линкера. В такой биспецифической молекуле, Fc, содержащий мутацию, образующую гетеродимер, связан с сайтом ниже того сайта, где scFv лигируется с Fab. Такая биспецифическая молекула называется биспецифической молекулой scFv-Fab-гетеродимер Fc типа или scFv-Fab-гетеродимер Fc типа (фиг. 6A(c)).

В настоящем изобретении, например, можно использовать scFv-Fab-гетеродимер типа Fc, состоящий из анти-CD3 scFv и анти-HLA-A2/NY-ESO Fab.

Кроме того, taFv (фиг. 3(c)), содержащий конструкции scFv двух типов (первого антитела и второго антитела), лигированные друг с другом линкером, может быть присоединен к одному Fc димера с линкером или непосредственно, без линкера. Такая биспецифическая молекула называется биспецифической молекулой taFv-гетеродимера Fc типа или taFv-гетеродимера Fc типа (фиг. 3(d)). В такой биспецифической молекуле Fc, содержащий мутацию, образующую гетеродимер, гетерологически связан с другим Fc, содержащим мутацию, образующую гетеродимер, в сайте ниже taFv. Порядок лигирования первого антитела и второго антитела к taFv не ограничен. Ранее упомянутая биспецифическая молекула упоминается как taFv-гетеродимер Fc типа, но когда порядок лигирования первого антитела и второго антитела с taFv инвертируется, биспецифическая молекула упоминается как taFv (инвертированный)-гетеродимер Fc типа (taFv (инвертированный)-Fc тип).

На фиг. 6A (a) показана структура биспецифической молекулы гибридного типа, на фиг. 6A (b) показана структура биспецифической молекулы двойного типа, и на фиг. 6A (c) показана структура биспецифической молекулы scFv-Fab-гетеродимера Fc типа. На фиг. 3 (a) представлена структура scFv, на фиг. 3 (b) представлена структура Fab, на фиг. 3 (c) представлена структура taFv, на фиг. 3 (d) представлена структура биспецифической молекулы taFv-гетеродимера Fc типа, и на фиг. 3(e) показана структура биспецифической молекулы taFv-Fab-гетеродимера Fc типа. На фиг. 6 B (a) представлена структура биспецифической молекулы taFv-гетеродимера Fc типа (такой же, как на фиг. 3 (d)), на фиг. 6 B (b) представлена структура биспецифической молекулы taFv (инвертированного)-гетеродимера Fc типа, на фиг. 6B (c) показана структура первого полипептида, включенного в состав биспецифической молекулы taFv (инвертированного)-гетеродимера Fc типа, и на фиг. 6 (d) показана структура второго полипептида, включенного в состав биспецифической молекулы taFv (инвертированного)-гетеродимера Fc типа.

В биспецифической молекуле по настоящему изобретению ассоциировано множество полипептидов.

В настоящем изобретении, можно использовать taFv, например, состоящий из scFv анти-HLA-A2/NY-ESO и scFv анти-CD3. Биспецифическая молекула taFv-гетеродимера Fc типа предпочтительно содержит (a) первый полипептид, содержащий scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO, scFv, который специфически связывается с CD3, и Fc область (i) иммуноглобулина в указанном порядке от N конца к С концу, и второй полипептид, содержащий шарнирную область и Fc область (ii) иммуноглобулина. Более предпочтительно, он включает (b) первый полипептид, связанный со вторым полипептидом в Fc области (i) и Fc области (ii). Fc области первого полипептида и второго полипептида могут содержать мутацию, образующую гетеродимер. На фиг. 3 (d) показан пример биспецифической молекулы taFv-гетеродимера Fc типа. Как показано на фиг. 3(d), Fc область (i) первого полипептида связывается с Fc областью (ii) второго полипептида (сплошной), и, таким образом, первый полипептид связывается со вторым полипептидом. На фиг. 3(f) показан первый полипептид, и на фиг. 3(g) показан второй полипептид. На фиг. 3(d), например, scFv, показанный пустым, представляет собой анти-HLA-A2/NY-ESO scFv, и scFv, указанный с положительным наклоном, представляет собой анти-CD3 scFv.

Первый полипептид, включенный в более предпочтительную биспецифическую молекулу taFv-гетеродимера Fc типа по настоящему изобретению, содержит

[illegible]

ID NO:150, или аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:155. Альтернативно, первый полипептид состоит из аминокислотной последовательности из аминокислот 20-750 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156, или аминокислотной последовательности из аминокислот 20-750 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:157.

Второй полипептид, включенный в состав предпочтительной биспецифической молекулы taFv-гетеродимера Fc типа по настоящему изобретению, содержит шарнирную область и мутантный Fc, полученный из антитела человека. Второй полипептид, включенный в более предпочтительную биспецифическую молекулу TaFv-гетеродимера Fc типа, содержит аминокислотную последовательность аминокислот 20-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84.

Из них, NYF-0016, в котором первый полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:85, связан со вторым полипептидом, состоящим из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84, NYF-0022, в котором первый полипептид состоит из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:87 связан со вторым полипептидом, состоящим из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84, NYF-0023, в которой первый полипептид состоит из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:88, связан со вторым полипептидом, состоящим из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84, NYF-0027, в котором первый полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:89, связан со вторым полипептидом, состоящим из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84, NYF-0035, в котором первый полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:90, связан со вторым полипептидом, состоящим из аминокислоты последовательности аминокислот 21-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84, NYF-0044, в которой первый полипептид состоит из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:91 связан со вторым полипептидом, состоящим из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84, NYF-0045, в котором первый полипептид состоит из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:92, связан со вторым полипептидом, состоящим из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84, NYF-0047, в котором первый полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:93, связан со вторым полипептидом, состоящим из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84, NYF-0048, в котором первый полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:94, связан со вторым полипептидом, состоящим из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-246 аминокислотной последовательности SEQ

ID NO:84, NYF-0060, в котором первый полипептид состоит из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:95, связан с вторым полипептидом, состоящим из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84, NYF-0061, в котором первый полипептид состоит из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:96, связан со вторым полипептидом, состоящим из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84, NYF-0019, в котором первый полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:86, связан со вторым полипептидом, состоящим из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84, NYF-0014, в котором первый полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:149, связан со вторым полипептидом, состоящим из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84, и NYF-0082, в котором первый полипептид состоит из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:150 связан со вторым полипептидом, состоящим из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84, могут быть приведены в качестве примера предпочтительных биспецифических молекул taFv-гетеродимера Fc типа по настоящему изобретению.

Дополнительные примеры предпочтительных биспецифических молекул taFv-гетеродимера Fc типа по настоящему изобретению включают NYZ-0038, в котором первый полипептид состоит из аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:155, связан со вторым полипептидом, состоящим из аминокислотной последовательности из аминокислот 20-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84, NYZ-0082, в котором первый полипептид состоит из аминокислотной последовательности из аминокислот 20-750 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156, связан со вторым полипептидом, состоящим из аминокислотной последовательности из аминокислот 20-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84, и NYZ-0083, в котором первый полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 20-750 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:157, связан со вторым полипептидом, состоящим из аминокислотной последовательности из аминокислот 20-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84.

Из них NYF-0023, NYF-0047, NYF-0048, NYF-0060, NYF-0061, NYZ-0038, NYZ-0082 и NYZ-0083 демонстрируют превосходную биологическую активность, физические свойства и подобные и, таким образом, являются особенно предпочтительными.

Кроме того, taFv первого антитела может прикрепляться к одному Fc димера линкером или напрямую связываться с ним без линкера, и Fab первого антитела или второго антитела может прикрепляться к другому Fc линкером или напрямую связываться с ним без линкера. В такой биспецифической молекуле, Fab добавляется к сайту выше Fc области (ii) (сплошной) второго полипептида taFv-гетеродимера Fc типа. Такая биспецифическая молекула называется биспецифической молекулой taFv-Fab-гетеродимер Fc типа или taFv-Fab-гетеродимер Fc типа (фиг. 3).

В настоящем изобретении, например, taFv анти-HLA-A2/NY-ESO scFv, taFv анти-CD3 scFv и Fab HLA/NY-ESO могут быть использованы для включения в биспецифическую

молекулу taFv-Fab-гетеродимера Fc типа.

Биспецифическая молекула taFv-Fab-гетеродимера Fc типа предпочтительно содержит (а) первый полипептид, содержащий scFv, который специфически связывается с HLA/ NY-ESO человека, scFv, который специфически связывается с CD3, и Fc область (i) иммуноглобулина в указанном порядке от N конца к С концу, второй полипептид, состоящий из тяжелой цепи иммуноглобулина, включая Fc область (ii), и третий полипептид, состоящий из легкой цепи иммуноглобулина. Более предпочтительно, (b) второй полипептид связан с третьим полипептидом и (с) первый полипептид связан со вторым полипептидом в Fc области (i) и Fc области (ii). На фиг. 3(e) показан пример биспецифической молекулы taFv-Fab-гетеродимера Fc типа, на фиг. 3(f) показан первый полипептид, на фиг. 3(h) показан второй полипептид, и на фиг. 3 (i) показан третий полипептид. Как показано на фиг. 3(e), Fc область (ii) (закрашенная) второго полипептида, состоящая из тяжелой цепи иммуноглобулина, включающая Fc область (ii), связывается с Fc областью (i) первого полипептида, и легкая цепь иммуноглобулина дополнительно присоединяется ко второму полипептиду. Такая предпочтительная биспецифическая молекула TaFv-Fab-гетеродимера Fc типа может состоять из биспецифической молекулы taFv-гетеродимера Fc типа, содержащей taFv и Fc область иммуноглобулина, и Fab, связанные с ней. Примеры аминокислотных последовательностей, включенных в первый полипептид предпочтительной биспецифической молекулы taFv-Fab-гетеродимера Fc типа включают аминокислотную последовательность аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:85, аминокислотную последовательность аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:87, аминокислотную последовательность аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:88, аминокислотную последовательность аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:89, аминокислотную последовательность аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:90, аминокислотную последовательность аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:91, аминокислотную последовательность аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:92, аминокислотную последовательность аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:93, аминокислотную последовательность аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:94, аминокислотную последовательность аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:95, аминокислотную последовательность аминокислот 21-511 аминокислотная последовательности SEQ ID NO:96, аминокислотную последовательность аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:86, аминокислотную последовательность аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:149, и аминокислотную последовательность аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:150. Первый полипептид, включенный в более предпочтительную биспецифическую молекулу taFv-Fab-гетеродимера Fc типа состоит из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:85, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:87, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:88, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:89, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:90, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ

ID NO:91, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:92, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:93, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:94, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:95, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:96, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:86, аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:149, или аминокислотной последовательности из аминокислот 21-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:150.

Второй полипептид, включенный в состав предпочтительной биспецифической молекулы taFv-Fab-гетеродимера Fc типа по настоящему изобретению, содержит переменную область тяжелой цепи антитела человека или гуманизированного антитела, область CH1, шарнирную область и мутантный Fc. Второй полипептид, включенный в более предпочтительную биспецифическую молекулу taFv-Fab-гетеродимера Fc типа, содержит аминокислотную последовательность аминокислот 20-242 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:99.

Третий полипептид, включенный в предпочтительную биспецифическую молекулу taFv-Fab-гетеродимера Fc типа по настоящему изобретению, содержит переменную область и константную область легкой цепи антитела человека или гуманизированного антитела. Третий полипептид, включенный в более предпочтительную биспецифическую молекулу taFv-Fab-гетеродимера Fc типа, содержит аминокислотную последовательность аминокислот 21-131 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:100.

Из второго полипептида, включенного в такую предпочтительную биспецифическую молекулу taFv-Fab-гетеродимера Fc типа, переменная область, область CH1 и третий полипептид составляют Fab, где Fab предпочтительно представляет собой анти-HLA/NY-ESO антитело, такое как Fab NYA-0001.

В настоящем изобретении, например, анти-HLA-A2/NY-ESO scFv, анти-CD3 scFv, HLA/NY-ESO Fab или анти-CD3 Fab могут быть включены в биспецифическую молекулу scFv-Fab-гетеродимера Fc типа.

Биспецифическая молекула scFv-Fab-гетеродимера Fc типа предпочтительно содержит (a) первый полипептид, содержащий scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, переменную область тяжелой цепи антитела и константную область CH1 антитела, которая специфически связывается с CD3, и Fc область (i) иммуноглобулина в указанном порядке от N конца к С концу, второй полипептид, содержащий шарнирную область иммуноглобулина и Fc область (ii), и третий полипептид, состоящий из легкой цепи антитела, содержащей переменную область и константную область. Более предпочтительно, (b) первый полипептид связан со вторым полипептидом через Fc область (i) и Fc область (ii), и первый полипептид связан с (легкой цепью антитела) третьим полипептидом через переменную область тяжелой цепи антитела и константную область CH1 первого полипептида. Fc области первого полипептида и второго полипептида могут быть областями дикого типа или могут содержать мутацию, образующую гетеродимер. На фиг. 6А (с) показан пример биспецифической молекулы scFv-Fab-гетеродимера Fc типа. На фиг. 6А(с) правая половина показывает первый полипептид и третий полипептид, и левая половина показывает второй полипептид. Как показано на фиг. 6А(с), Fc область (i) первого полипептида связана с Fc областью (ii) второго полипептида (сплошной), и первый

полипептид связан с третьим полипептидом. На фиг. 6A(c) scFv, обозначенный положительным наклоном, представляет собой анти-HLA-A2/NY-ESO scFv, и каждое Fab, обозначенное пустым, клетчатым узором или горизонтальными линиями, представляет собой анти-CD3 Fab.

5 Примером аминокислотной последовательности, включенной в первый полипептид, включенный в предпочтительную биспецифическую молекулу scFv-Fab-гетеродимера Fc типа, является аминокислотная последовательность аминокислот 21-394 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:160. Более предпочтительным ее
10 примером является аминокислотная последовательность аминокислот 20-724 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:160.

Примером другой аминокислотной последовательности, включенной в первый полипептид, включенный в предпочтительную биспецифическую молекулу scFv-Fab-гетеродимера Fc типа, является аминокислотная последовательность аминокислот 21-389 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:197. Более предпочтительным ее
15 примером является аминокислотная последовательность аминокислот 20-719 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:197.

Примером другой последовательности, включенной в первый полипептид, входящий в состав предпочтительной биспецифической молекулы scFv-Fab-гетеродимера Fc типа, является аминокислотная последовательность аминокислот 21-389 аминокислотной
20 последовательности SEQ ID NO:198. Более предпочтительным ее примером является аминокислотная последовательность аминокислот 20-719 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:198.

Второй полипептид, включенный в предпочтительную биспецифическую молекулу scFv-Fab-гетеродимера типа Fc по настоящему изобретению, содержит шарнирную
25 область и мутантный Fc, полученный из антитела человека. Второй полипептид, включенный в более предпочтительную биспецифическую молекулу scFv-Fab-гетеродимера Fc типа, содержит аминокислотную последовательность аминокислот 20-246 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84.

Третий полипептид, включенный в предпочтительную биспецифическую молекулу scFv-Fab-гетеродимера Fc типа по настоящему изобретению, содержит легкую цепь,
30 полученную из антитела человека. Третий полипептид, включенный в более предпочтительную биспецифическую молекулу scFv-Fab-гетеродимера Fc типа, содержит, например, аминокислотную последовательность аминокислот 21-127 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:161. Еще более предпочтительным ее примером является
35 аминокислотная последовательность аминокислот 21-233 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:161.

Из них NYZ-1010, в котором первый полипептид состоит из аминокислотной последовательности из аминокислот 20-724 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:160, второй полипептид состоит из аминокислотной последовательности из
40 аминокислот 20-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84, и третий полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-233 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:161, связаны друг с другом, может быть приведен в качестве примера предпочтительной биспецифической молекулы scFv-Fab-гетеродимера Fc типа по настоящему изобретению.

45 Кроме того, NYZ-1007, в котором первый полипептид состоит из аминокислотной последовательности из аминокислот 20-719 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:197, второй полипептид состоит из аминокислотной последовательности из аминокислот 20-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84, и третий

полипептид состоит из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-233 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:161, связаны друг с другом, может быть приведен в качестве примера предпочтительной биспецифической молекулы scFv-Fab-гетеродимера Fc типа по настоящему изобретению.

- 5 Кроме того, NYZ-1017, в котором первый полипептид состоит из аминокислотной последовательности из аминокислот 20-719 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:198, второй полипептид состоит из аминокислотной последовательности из аминокислот 20-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84, и третий полипептид состоит из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-233
- 10 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:161, связаны друг с другом, может быть приведен в качестве примера предпочтительной биспецифической молекулы scFv-Fab-гетеродимера Fc типа по настоящему изобретению.

- По меньшей мере 1, 2 или 3 пептида, включенные в биспецифическую молекулу по настоящему изобретению, могут представлять собой «делеционный мутант», описанный
- 15 выше. В частности, 1 или 2 (или более) аминокислот на его карбоксильном конце (в частности, на карбоксильном конце, полученном из тяжелой цепи антитела) могут быть мутированы (также могут быть удалены). Например, карбоксильный конец аминокислотной последовательности первого полипептида, включенного в NYZ-1010, который представляет собой предпочтительную биспецифическую молекулу scFv-Fab-гетеродимера Fc типа по настоящему изобретению, может представлять собой любой
- 20 из Lys в положении 724 SEQ ID NO:160, Gly в положении 723 в результате делеции аминокислоты, или смесь первых полипептидов, включающих Lys и Gly на карбоксильном конце. Кроме того, карбоксильный конец аминокислотной последовательности второго полипептида, включенного в предпочтительную
- 25 биспецифическую молекулу scFv-Fab-гетеродимера Fc типа по настоящему изобретению, может представлять собой любой из Lys в положении 246 SEQ ID NO:84, Gly в положении 245 в результате делеции аминокислоты, или смеси вторых полипептидов, включая Lys и Gly на карбоксильном конце.

- scFv и Fab, включенные в биспецифическую молекулу по настоящему изобретению,
- 30 предпочтительно происходят из гуманизированного антитела или антитела человека, и Fc предпочтительно происходит из антитела человека.

- В вариабельной области биспецифической молекулы по настоящему изобретению, вариабельная область тяжелой цепи и вариабельная область легкой цепи могут быть присоединены в указанном порядке от amino конца антитела. Альтернативно,
- 35 вариабельная область легкой цепи и вариабельная область тяжелой цепи могут быть присоединены в указанном порядке. Линкер может необязательно присутствовать между двумя вариабельными областями. Остаток глицина может необязательно присутствовать на amino конце amino концевой вариабельной области. В тандемной биспецифической молекуле типа scFv линкер, метка FLAG и/или метка His могут быть
- 40 необязательно присоединены к карбоксильному концу вариабельной области карбоксильного конца. В предпочтительном варианте осуществления, например, вариабельная область тяжелой цепи, первый линкер, вариабельная область легкой цепи, второй линкер, метка FLAG и метка His присоединяются в указанном порядке от amino конца.

- 45 Примеры линкеров включают одноцепочечный полипептид, одноцепочечный олигопептид и синтетические продукты, такие как PEG, нуклеотид, сахарная цепь и соединения. Другие известные линкеры также могут быть использованы без особых ограничений, если они могут присоединять 2 полипептида друг к другу.

Пептидный линкер может содержать, например, от 5 до 30 аминокислот. Когда биспецифическая молекула содержит множество линкеров, все пептидные линкеры могут иметь одинаковую длину или могут использоваться пептидные линкеры разной длины.

Примером пептидного линкера является повторение (Gly·Gly·Gly·Gly·Ser) (SEQ ID NO:161). К ним могут быть добавлены от одного до нескольких аминокислотных остатков, отличных от Gly и Ser.

Среди конструкций (форматов) мультиспецифического антитела и, в частности, биспецифического антитела по настоящему изобретению, как описано выше, taFv-гетеродимер Fc типа, taFv-Fab-гетеродимер Fc типа и scFv-Fab-гетеродимер Fc типа являются предпочтительными, и taFv-гетеродимер Fc типа является более предпочтительным. Формат, в котором анти-HLA/NY-ESO scFv и анти-CD3 scFv расположены в таком порядке от N конца к С концу (taFv-гетеродимер Fc типа), является более предпочтительным, чем формат, в котором анти-CD3 scFv и анти-HLA/NY-ESO scFv расположены в таком порядке (taFv (инвертированный)-гетеродимер Fc типа) (например, пример 11). Другим примером более предпочтительного формата является scFv-Fab-гетеродимер Fc типа.

Настоящее изобретение также охватывает молекулу, которая содержит аминокислотную последовательность, кодируемую нуклеотидной последовательностью, включенной в полинуклеотид, который гибридизуется в жестких условиях с комплементарной цепью полинуклеотида, содержащего нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность, включенную в молекулу настоящего изобретения, и который связывается с HLA/NY-ESO и, кроме того, связывается с CD3.

Настоящее изобретение также охватывает молекулу, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичность с аминокислотной последовательностью, включенной в молекулу по настоящему изобретению, и которая связывается с HLA/NY-ESO, и также связывается с CD3.

Антитело по настоящему изобретению, его связывающий фрагмент и полиспецифическое антитело, содержащее его, обладают превосходной биологической активностью, физико-химическими свойствами (далее именуемыми «физическими свойствами»), безопасностью, фармакокинетикой и другими свойствами. (а) Примеры биологической активности или ее показателей включают антигенсвязывающую активность, цитотоксичность *in vitro* и противоопухолевую активность *in vivo*. Например, константа диссоциации (значение KD) для HLA/NY-ESO составляет 100 нМ или меньше, или 50 нМ или меньше, предпочтительно, 20 нМ или меньше, или 10 нМ или меньше, и более предпочтительно, 5 нМ или меньше. Величина EC₅₀ цитотоксичности, проявляемой при использовании моноклеарных клеток периферической крови человека в качестве эффекторных клеток по отношению к клеткам U266B1 и/или NCI-H1703 человека, эндогенно экспрессирующим NY-ESO, составляет 20 нМ или меньше, предпочтительно, 10 нМ или меньше, и более предпочтительно, 5 нМ или меньше (цитотоксичность *in vitro* можно анализировать и определять в соответствии со способом, описанным в примере 8, хотя способ этим не ограничивается). Например, 0,1 мл суспензии клеток плоскоклеточного рака легкого человека линии NCI-H1703 (6×10^7 клеток/мл) вводят подкожно мышам линии NOG, 0,2 мл суспензии моноклеарных клеток периферической крови человека ($3,75 \times 10^7$ клеток/мл) вводят внутривенно через

4 дня, и введение антител начинают через 14 дней и проводят один раз в неделю в 3 случаях. После этого измеряют объем опухоли. Ингибирующая активность в отношении роста опухоли по сравнению с контрольной группой, которой вводят растворитель, составляет 50% или выше, предпочтительно, 75% или выше, и более предпочтительно, 90% или выше (противоопухолевую активность *in vivo* можно анализировать и определять в соответствии со способом, описанным в примере 9, хотя способ этим не ограничивается). (b) Примеси, содержащиеся в биофармацевтических продуктах, связаны с безопасностью лекарственного средства. Таким образом, необходимо установить соответствующий стандарт и контролировать количество примесей во время производства и во время хранения. В частности, HMWS (агрегат) является основной примесью и связан с иммуногенным риском или снижением эффективности лекарственного средства. Таким образом, HMWS следует более строго контролировать. В целях контроля примесей следует также проводить оценку стабильности (независимо от того, увеличилось ли количество примесей) по прошествии времени во время и после производства, а также во время производства. Поскольку период действия фармацевтического продукта определяется на основании результатов теста на долговременную стабильность, более длительный период действия может быть определен для антитела, проявляющего стабильность во времени. Таким образом, долгосрочная стабильность может быть использована в качестве индикатора для выбора предпочтительного антитела для биофармацевтического продукта. Примеры физико-химических свойств в настоящем изобретении включают кислотостойкость (для ингибирования образования HMWS) и стабильность в растворе (для ингибирования образования HMWS). Примером другого показателя является высокий выход продукта культуры рекомбинантных клеток, полученного путем введения гена, кодирующего аминокислотную последовательность антитела по настоящему изобретению, его связывающего фрагмента или молекулы, содержащей его, в подходящую клетку-хозяина для их продуцирования, такую как клетка Expi293F. Предпочтительное антитело по настоящему изобретению, его антигенсвязывающий фрагмент и содержащее его мультиспецифическое антитело с такими физико-химическими свойствами являются предпочтительными по следующим причинам. То есть раствор, содержащий антитело, его связывающий фрагмент или мультиспецифическое антитело, можно подвергать воздействию кислых условий, и таким образом можно проводить или облегчать процессы его получения, такие как протеин А или ионообменная хроматография и инактивация вируса. Кроме того, производство HMWS можно контролировать на низких уровнях даже в форме раствора антитела, его связывающего фрагмента или мультиспецифического антитела и, таким образом, его производство, приготовление лекарственного средства, распространение или хранение фармацевтических продуктов, содержащих его, может быть проведено и облегчено. Кроме того, фармацевтические продукты, содержащие их, могут быть эффективно произведены. Что касается кислотостойкости, то, например, содержание HMWS, определенное нагреванием при pH 3,5 при комнатной температуре в течение 1 часа и последующим измерением HMWS с помощью эксклюзионной хроматографии, составляет 5% или меньше, предпочтительно, 2% или меньше, и более предпочтительно 1% или меньше (содержание HMWS может быть измерено и определено для оценки кислотостойкости в соответствии со способом, описанным в примере 19-1, хотя способ этим не ограничивается). Что касается стабильности раствора, то, например, анализируемое вещество растворяют до концентрации 25 мг/мл в растворе, содержащем 25 мМ гистидина и 5% сорбита при pH 6,0, полученную смесь хранят при 25°C в течение 6 дней, а затем HMWS измеряют

эксклюзионной хроматографией. Определенное таким образом содержание ВМС составляет 20% или меньше, предпочтительно, 10% или меньше (содержание ВМС может быть измерено и определено для оценки стабильности раствора в соответствии со способом, описанным в примере 19-2, хотя способ этим не ограничивается).

- 5 Эффективность производства или выход можно измерить и определить в соответствии со способом, описанным в примерах 20 и 21, хотя способ этим не ограничивается. (с) Примеры безопасности и ее показателей включают свойства распознавания антигена и наблюдения во время введения. Например, представляющее интерес антитело, которое распознает множество аминокислот на пептиде NY-ESO дикого типа, но не связывается с гомологичным пептидом, содержащим аминокислотную последовательность, аналогичную, но не идентичную аминокислотной последовательности пептида NY-ESO дикого типа, приведет к низкому риску побочных эффектов, вызванных эффектами вне мишени. Кроме того, можно предсказать, что такое антитело будет демонстрировать низкую иммуногенность при скрининге иммуногенности на основе ISPRI web (EpiVax, Inc) и демонстрировать низкий риск побочных эффектов, таких как продуцирование цитокинов. Кроме того, мышам Balb/c вводят NYF-0023, NYF-0045, NYF-0047, NYF-0048, NYF-0060, NYF-0061, NYZ-0082 или NYZ-1010, включенные в биспецифическое антитело по настоящему изобретению. В результате не наблюдается значительных проблем с периодом полужизни в крови, и также не наблюдается потеря массы тела или другие явные проблемы с токсичностью. В результате однократного введения NYZ-0082 или NYZ-1010 яванским макакам не наблюдается существенных проблем с периодом полужизни в крови, и также не наблюдаются изменения в результате введения в отношении общего состояния, массы тела, количества потребления корма, температуры тела и уровня цитокинов в плазме. (d) Примеры кинетики или ее показателей включают период полужизни в крови. В настоящем изобретении не наблюдается значительных проблем с периодом полужизни в крови в результате введения нескольких биспецифических антител мышам Balb/c или яванским макакам. Антитело по настоящему изобретению, его связывающий фрагмент и молекулы, обладающие такой превосходной биологической активностью, физико-химическими свойствами, безопасностью и кинетикой, предпочтительно могут быть интегрированы в фармацевтическую композицию. Предпочтительные примеры антитела по настоящему изобретению или его антигенсвязывающего фрагмента, обладающего антигенсвязывающей активностью, описанной в (а), и различными свойствами, описанными в (b), включают, но не ограничены ими, NYA-1143, NYA-1163 и NYA-3061. Их более предпочтительные примеры включают, но не ограничены ими, NYA-2047, NYA-2061, NYA-2143 и NYA-3061. Предпочтительные примеры мультиспецифического антитела по настоящему изобретению, обладающего свойствами (а)-(d), включают, но не ограничены ими, NYF-0016, NYF-0019, NYF-0022, NYF-0023, NYF-0027, NYF-0035, NYF-0044, NYF-0045, NYF-0047, NYF-0048, NYF-00058, NYF-0060, NYF-0061, NYZ-0038, NYZ-0082, NYZ-0088 и NYZ-1010. Более предпочтительные их примеры включают, но не ограничены ими, NYF-0061, NYZ-0038, NYZ-0082, NYZ-0088, NYZ-1007, NYZ-1010 и NYZ-1017.

- В настоящем изобретении «сайт», с которой связывается антитело; т.е. «сайт», который распознается антителом, представляет собой частичный пептид или частичную структуру более высокого порядка антигена, с которым связывается антитело или который распознается антителом. В настоящем изобретении, такой сайт также называют эпитопом или сайтом связывания антитела. Примеры сайтов, с которыми связывается анти-HLA/NY-ESO антитело по настоящему изобретению, или сайтов, которые распознаются им на HLA/NY-ESO, включают множество аминокислот и частичных

структур более высокого порядка в HLA/NY-ESO пептиде.

«Антитело или его связывающий фрагмент, который связывается с тем же сайтом», что и антитело по настоящему изобретению, или его связывающий фрагмент также входят в объем настоящего изобретения. «Антитело, которое связывается с тем же сайтом», что и данное антитело, представляет собой другое антитело, которое связывается с сайтом на молекуле антигена, распознаваемым таким указанным антителом. Если второе антитело связывается с частичным пептидом или частичной конформацией молекулы антигена, с которой связывается первое антитело, можно оценить связывание первого и второго антител с одним и тем же сайтом. Когда первое антитело по настоящему изобретению обладает антигенсвязывающей активностью, описанной в пункте (а) выше, второе антитело, которое связывается с тем же сайтом на HLA/NY-ESO, с высокой вероятностью будет обладать аналогичной активностью, и, таким образом, такое второе антитело включено в объем настоящего изобретения. Антитело, которое связывается с HLA/NY-ESO конкурентно с первым антителом по настоящему изобретению, обладающим антигенсвязывающей активностью, описанной в (а), входит в объем настоящего изобретения. Антитело, которое связывается с сайтом на HLA/NY-ESO, распознаваемым моноклональным антителом по настоящему изобретению, антитело, которое связывается с HLA/NY-ESO конкурентно с моноклональным антителом по настоящему изобретению, и его связывающие фрагменты предпочтительно имеют, по меньшей мере, одну из цитотоксичности *in vitro* и противоопухолевой активности *in vivo*, описанных в (а), и свойств, описанных в (b)-(d), более предпочтительно, 3 или более из них, и оптимально, все из них.

Сайт связывания антитела можно определить способом, хорошо известным специалисту в данной области техники, таким как способ иммуноанализа. Например, ряд пептидов получают путем удаления аминокислотной последовательности антигена с С или N конца, соответственно, исследуют реактивность антитела к нему, приблизительно определяют сайт узнавания, синтезируют более короткую пептидную последовательность и определяют реакционную способность антитела к нему. Таким образом, можно определить сайт связывания. Альтернативно, конкретный сайт или область аминокислотной последовательности антигена или пептидного фрагмента антигена удаляют или заменяют другой аминокислотной последовательностью, или в такой сайт или область вводят мутацию. Изучая реактивность антитела к такому пептиду, можно определить сайт связывания. Пептидный фрагмент антигена может быть получен, например, генетической рекомбинацией или пептидным синтезом.

Когда антитело связывается или распознает частичную структуру антигена более высокого порядка, такой антигенсвязывающий сайт антитела можно определить путем идентификации аминокислотного остатка на антигене, соседнем с антителом, с помощью рентгеноструктурного анализа. Например, антитело или его фрагмент и антиген или его фрагмент связывают друг с другом, кристаллизуют и подвергают структурному анализу. Таким образом, можно идентифицировать аминокислотный остаток на антигене, находящийся на расстоянии взаимодействия с антителом. Расстояние взаимодействия составляет 8 Å или менее, предпочтительно, 6 Å или менее, и более предпочтительно, 4 Å или менее. Один или несколько аминокислотных остатков, находящихся на таком расстоянии взаимодействия с антителом, могут составлять антигенсвязывающий сайт антитела (эпитоп). Когда имеется два или несколько таких аминокислотных остатка, такие аминокислотные остатки могут не быть соседними друг с другом в одномерной последовательности.

Анти-HLA/NY-ESO антитело по настоящему изобретению или его связывающий

фрагмент специфически распознает множество аминокислот в аминокислотной последовательности HLA/NY-ESO. Антитело или его связывающий фрагмент, которое распознает множество аминокислот, антитело или его связывающий фрагмент, которое связывается с HLA/NY-ESO конкурентно с антителом по настоящему изобретению или его связывающим фрагментом, и антитело или его связывающий фрагмент, который имеет расстояние взаимодействия с таким множеством аминокислот, входит в объем настоящего изобретения. Мультиспецифическое антитело, содержащее такое антитело или его связывающий фрагмент, также входит в объем настоящего изобретения.

6. Фармацевтическая композиция

Настоящее изобретение охватывает противораковый агент, содержащий, в качестве активного ингредиента, анти-HLA/NY-ESO антитело по настоящему изобретению или мультиспецифическую молекулу, которая связывается с HLA/NY-ESO.

Противораковый агент по настоящему изобретению может быть использован для лечения одного или двух или нескольких типов видов рака, выбранных из карциномы, саркомы, лимфомы, лейкоза, миеломы, герминомы, опухоли головного мозга, карциноида, нейробластомы, ретинобластомы и нефробластомы. Конкретные примеры карциномы включают рак почки, меланому, плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак, рак конъюнктивы, рак полости рта, рак гортани, рак глотки, рак щитовидной железы, рак легкого (немелкоклеточный рак легкого (аденокарциному, эпидермоидный рак, крупноклеточный рак и мелкоклеточный рак легкого), рак молочной железы, рак пищевода, рак желудка, рак двенадцатиперстной кишки, рак тонкой кишки, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак аппендикса, рак анального канала, рак печени, рак желчного пузыря, рак желчных протоков, рак поджелудочной железы, рак надпочечников, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак матки и рак влагалища. Конкретные примеры саркомы включают липосаркому, ангиосаркому, хондросаркому, рабдомиосаркому, саркому Юинга, остеосаркому, недифференцированную плеоморфную саркому, миксофибросаркому, злокачественную периферическую неврилему, ретроперитонеальную саркому, синовиосаркому, саркому матки, гастроинтестинальную стромальную опухоль, лейомиосаркому и эпителиоидную саркому. Конкретные примеры лимфомы включают В-клеточную лимфому, Т/НК-клеточную лимфому и лимфому Ходжкина. Конкретные примеры лейкоза включают миелогенный лейкоз, лимфатический лейкоз, миелопролиферативное заболевание и миелодиспластический синдром. Конкретные примеры миеломы включают множественную миелому. Конкретные примеры герминомы включают рак яичек и рак яичников. Конкретные примеры опухоли головного мозга включают нейроглиому и менингиому.

Противораковый агент по настоящему изобретению может содержать анти-HLA/NY-ESO антитело или мультиспецифическую молекулу, которая связывается с HLA/NY-ESO в количестве, эффективном для лечения, а также фармацевтически приемлемые носители, разбавители, солюбилизаторы, эмульгаторы, консерванты, добавки и подобные. «Фармацевтически приемлемые носители» и подобные могут быть подходящим образом выбраны из широкого диапазона в соответствии с типом заболевания-мишени и дозированной формой лекарственного средства. Способ введения противоракового агента по настоящему изобретению может быть выбран подходящим образом. Например, противораковый агент можно вводить инъекцией, и можно применять местную инъекцию, внутрибрюшинную инъекцию, селективную внутривенную инфузию, внутривенную инъекцию, подкожную инъекцию, перфузат органов и подобные. Кроме того, раствор для инъекций может быть составлен с использованием носителя,

включающего раствор соли, раствор глюкозы или смесь соленой воды и раствора глюкозы, различные типы буферных растворов и подобные. Кроме того, можно приготовить порошок и смешать его с жидким носителем для приготовления раствора для инъекций перед применением.

5 Другие способы введения могут быть подходящим образом выбраны наряду с разработкой состава. Например, пероральные растворы, порошки, пилюли, капсулы, таблетки и подобные могут применяться для перорального введения. Что касается пероральных растворов, жидкие пероральные препараты, такие как суспензии и сиропы, могут быть получены с использованием воды, сахаридов, таких как сахароза, сорбит
10 и фруктоза, гликолей, таких как PEG, масел, таких как кунжутное масло и соевое масло, консервантов, таких как алкилпарагидроксибензоаты, ароматизаторов, таких как как аромат клубники и мяты перечной, и подобных. Порошки, пилюли, капсулы и таблетки могут быть приготовлены с использованием эксципиентов, таких как лактоза, глюкоза, сахароза и маннит, разрыхлителей, таких как крахмал и альгинат натрия, смазывающих
15 веществ, таких как стеарат магния и тальк, связующих веществ, таких как поливиниловый спирт, гидроксипропилцеллюлоза, и желатин, поверхностно-активных веществ, таких как сложные эфиры жирных кислот, пластификаторов, таких как глицерин, и подобных. Таблетки и капсулы являются предпочтительными стандартными дозированными формами для композиции по настоящему изобретению, поскольку их
20 легко вводить. Твердые производственные носители используют для производства таблеток и капсул.

Эффективная доза анти-HLA/NY-ESO антитела или мультиспецифической молекулы, которая связывается с HLA/NY-ESO, используемая для лечения, может быть изменена в соответствии с характеристиками симптомов, подлежащих лечению, а также возрастом
25 и состоянием пациента, и может быть окончательно изменена лечащим врачом. Например, одна доза составляет от 0,0001 мг до 100 мг на кг массы тела. Заданную дозу можно вводить один раз каждые 1-180 дней, или доза может быть разделена на две дозы, три дозы, четыре дозы или более доз в день с соответствующими интервалами.

Настоящее изобретение также охватывает полинуклеотид, содержащий
30 аминокислотную последовательность, включенную в анти-HLA/NY-ESO антитело по настоящему изобретению, или мультиспецифическую молекулу, связывающуюся с HLA/NY-ESO, вектор, содержащий такой полинуклеотид, клетку, содержащую такой полинуклеотид или вектор, и фармацевтическую композицию, содержащую в качестве активного ингредиента любой из полинуклеотида, вектора и клетки. Такая
35 фармацевтическая композиция предпочтительно представляет собой противораковый агент.

Кроме того, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно использовать в сочетании с другими терапевтическими агентами или терапевтическими методами. Примеры других терапевтических агентов или терапевтических методов
40 включают, но не ограничены ими, химиотерапевтические агенты, лучевую терапию и биофармацевтические продукты. Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению и другие терапевтические агенты можно вводить одновременно или по разным схемам в виде одного препарата или двух или нескольких разных препаратов, содержащих фармацевтическую композицию по настоящему изобретению. Введение
45 фармацевтической композиции можно проводить в комбинации с другими терапевтическими методами.

Примеры

Далее настоящее изобретение описано более подробно со ссылкой на примеры, хотя

настоящее изобретение не ограничено этими примерами.

В следующих примерах, процедуры генной инженерии проводят в соответствии со способом, описанным в Molecular Cloning (Sambrook, J., Fritsch, E. F. and Maniatis, T., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989), и способами, описанными в других используемых экспериментальных протоколах, применяемых специалистом в данной области, если не указано иное. Когда нужно использовать коммерчески доступный реагент или набор, применяют процедуры в соответствии с инструкциями такого коммерческого продукта. Синтез праймеров, необходимых для синтеза гена или конструирования векторов, по необходимости, передают на аутсорсинг (Fasmac Co., Ltd., Thermo Fisher Scientific и Eurofins Genomics).

(Пример 1) Получение анти-HLA/NY-ESO-антитела, полученного из фаговой библиотеки антител человека

1)-1 Получение антигенного белка HLA/NY-ESO

Тельца включения, полученные из клеток E. coli (BL21 (DE3), Agilent Technologies), экспрессирующих HLA-A*0201 (GenBank: ASA47534.1) усекают (добавляют последовательность распознавания биотинлигазы: SEQ ID NO:33), и β 2-микроглобулин (UniProtKB-P61769: SEQ ID NO:34) и пептид NY-ESO: SLLMWITQC (SEQ ID NO:1 из перечня последовательностей) подвергают рефолдингу при высоком коэффициенте разведения, и затем получают пептидный комплекс HLA-A*0201/ β 2-микроглобин/NY-ESO (далее обозначенный как «HLA/NY-ESO») с использованием колонок для гель-фильтрации (Superdex 200 10/300, GE Healthcare).

В качестве антигена отрицательного контроля получают комплекс HLA-A*0201/ β 2-микроглобин/пептид MAGEC-1 (далее именуемый «HLA/MC1») путем рефолдинга с использованием пептида MAGEC-1: ILFGISLREV (SEQ ID NO:2 из Перечня последовательностей). Далее, полученные HLA/NY-ESO и HLA/MC1 биотинилируют биотинлигазой E. coli, и затем фракционируют с использованием колонок для гель-фильтрации (Superdex 200 10/300, GE Healthcare) для получения биотинилированных белков.

1)-2 Выделение scFv, способного связываться с HLA/NY-ESO

scFv, связывающийся с HLA/NY-ESO, выделяют из фаговой библиотеки антитела человека. Вначале фаги добавляют к биотинилированным HLA/MC1-иммобилизованным Dynabeads Streptavidin M-280 (Thermo Fisher Scientific) и собирают несвязанные фаги. Затем к биотинилированным HLA/NY-ESO-иммобилизованным Dynabeads Streptavidin M-280Ag добавляют фаги, и не связавшиеся фаги удаляют путем промывки с использованием магнитной подставки (DynaMag-2, Thermo Fisher Scientific).

После этого E.coli (XL-1 Blue, Agilent Technologies) инфицируют фагами, связанными с HLA/NY-ESO, и фаги собирают и амплифицируют. После проведения процедуры пэннинга в общей сложности 3 раза, фаги переносят из поликлональной фагмиды в вектор экспрессии E. coli, содержащий метку FLAG и метку His, добавленную к карбоксильному концу scFv, E. coli трансформируют, scFv экспрессируют в присутствии IPTG (изопропил- β -D-тиогалактопиранозид) (Sigma-Aldrich), и экспрессированный scFv подвергают скринингу с помощью ELISA.

1)-3 Скрининг scFv, связанного с HLA/NY-ESO, с помощью ELISA

NeutrAvidin (Life Technologies), разведенный до 1 мкг/мл в PBS (0,01 М фосфатно-солевом буфере, содержащем 0,138 М хлорида натрия и 0,0027 М хлорида калия (pH 7,4), Sigma-Aldrich), добавляют по 50 мкл каждого в 384-луночный планшет Maxi-sorp (Black, Nunc), и планшет выдерживают при 4°C в течение ночи для иммобилизации.

Планшет промывают 3 раза PBS (буфер ELISA), содержащим 0,05% Tween-20 (BioRad), добавляют биотинилированный HLA/NY-ESO, разведенный до 1 мкг/мл в PBS и использованный в примере 1)-2, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Планшет промывают 3 раза буфером ELISA, блокируют Blocker Casein (Thermo Fisher Scientific) и затем промывают 3 раза буфером ELISA. После этого добавляют культуральный раствор, экспрессирующей scFv E. coli и оставляют реакцию протекать при комнатной температуре на 2 часа. После того, как полученную смесь промывают 3 раза буфером для ELISA, добавляют 50 мкл меченого пероксидазой хрена (HRP) анти-FLAG антитела (Sigma-Aldrich), разведенного в 5000 раз буфером для ELISA, и реакцию продолжают при температуре комнатной температуре в течение 1 часа. После того, как полученный продукт промывают 5 раз буфером ELISA, добавляют хемилюминесцентный субстрат SuperSignal Pico ELISA (Thermo Fisher Scientific), хемилюминесценцию анализируют через 10 минут с использованием планшетного ридера (Envision 2104 Multilabel Reader, Perkin Elmer) и селективируют положительные клоны в HLA/NY-ESO-связывающем ELISA.

1)-4 Определение нуклеотидной последовательности и аминокислотной последовательности ELISA-положительного клона NY-R119

Из числа ELISA-положительных клонов, полученных в 1)-3, NY-R119 выбирают как scFv, демонстрирующий высокую аффинность связывания с HLA/NY-ESO и превосходную специфичность распознавания. Нуклеотидные последовательности переменных областей тяжелой цепи и легкой цепи NY-R119 анализируют способом терминатора красителя (BigDye®, Terminator v3.1, Thermo Fisher Scientific). Последовательности праймеров, использованных для анализа последовательности, представлены ниже.

Праймер А: 5'-CTCTTCGTATTACGCCAGCTGGCGA-3' (SEQ ID NO:3 из перечня последовательностей (фиг. 10))

Праймер В: 5'-ATAACAATTTACACAGGAACAGCTATGA-3' (SEQ ID NO:4 из перечня последовательностей (фиг. 11))

SEQ ID NO:5 (фиг. 12) показывает определенную нуклеотидную последовательность кДНК, кодирующую переменную область тяжелой цепи NY-R119, и SEQ ID NO:6 (фиг. 13) показывает определенную ее аминокислотную последовательность.

SEQ ID NO:7 (фиг. 14) показывает определенную нуклеотидную последовательность кДНК, кодирующую переменную область легкой цепи NY-R119, и SEQ ID NO:8 (фиг. 15) показывает определенную ее аминокислотную последовательность.

Последовательности CDR NY-R119 в соответствии с определением CDR, предоставленным IMGT, представлены следующим образом: CDRH1: SEQ ID NO:54 (фиг. 61); CDRH2: SEQ ID NO:55 (фиг. 61); CDRH3: SEQ ID NO:56 (фиг. 61); CDRL1: SEQ ID NO:57 (фиг. 61); CDRL2: SEQ ID NO:58 (фиг. 61); и CDRL3: SEQ ID NO:59 (фиг. 61).

1)-5 Получение NYA-0001

1)-5-1 Конструирование вектора экспрессии NYA-0001

Для приготовления различных образцов для оценки конструируют вектор экспрессии NY-R119 для клеток млекопитающих. NY-R119, экспрессированный в культивируемых клетках млекопитающих, обозначен как «NYA-0001». Аминокислотные последовательности, составляющие область scFv, переменные области тяжелой цепи и легкой цепи, и CDRH1-3 и CDRL1-3 NY-R119, идентичны последовательности NYA-0001. Фрагмент ДНК, кодирующий NYA-0001, встраивают в вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий pcDNA3.3 (Thermo Fisher Scientific) в качестве скелета, с использованием набора для клонирования In-Fusion HD (CLONTECH) для

конструирования вектора экспрессии NYA-0001.

Нуклеотидную последовательность сконструированного вектора экспрессии NYA-0001 повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYA-0001 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:69 из перечня последовательностей (фиг. 70). Кроме того, на основе нуклеотидной последовательности обнаруживают, что аминокислотная последовательность всего NYA-0001, закодированного таким образом, представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:70 (фиг. 71). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-266 составляют NYA-0001, и аминокислоты 267-292 составляют метку Flag-His. Кроме того, аминокислоты 46-53 составляют CDRH1, аминокислоты 71-78 составляют CDRH2, и аминокислоты 117-129 составляют CDRH3. Кроме того, аминокислоты 181-188 составляют CDRL1, аминокислоты 206-208 составляют CDRL2, и аминокислоты 245-256 составляют CDRL3.

1)-5-2 Экспрессия и очистка NYA-0001

Клетки Expi293F (Thermo Fisher Scientific) субкультивируют в соответствии с инструкциями. Культуральный раствор клеток Expi293F в логарифмической фазе роста разводят до $2,5 \times 10^6$ клеток/мл в среде для экспрессии Expi293 (Thermo Fisher Scientific) и используют для получения NYA-0001. Вектор экспрессии NYA-0001 (0,3 мг) и 0,9 мг полиэтиленимина (Polyscience #24765) добавляют к 20 мл среды Opti-Pro SFM (Thermo Fisher Scientific). Смесь осторожно перемешивают, оставляют на пять минут и затем добавляют к клеткам Expi293F. Культуральный супернатант, полученный встряхиванием культуры в инкубаторе при 37°C в присутствии 8% CO₂ при 135 об/мин в течение 6 дней, фильтруют через 0,2 мкм фильтр (Millipore). Таким образом, получают культуральный супернатант NYA-0001. Очистку проводят элюированием и концентрированием с использованием Ni Sepharose excel (GE Healthcare), и затем фильтрованием через колонку для гель-фильтрации (Superdex 200 Increase, GE Healthcare), уравновешенную 25 mM гистидином, 300 mM NaCl и 5% сорбитом, pH 6,0. Образцы очищенного белка подвергают аналитической эксклюзионной хроматографии (SEC), определяют степень очистки и концентрацию, и затем образцы подвергают различным видам оценки.

(Пример 2) Получение мутанта NYA-0001

2)-1 Получение мутанта NYA-0001

Фаговую библиотеку конструируют с помощью способа, в котором ген NYA-0001 используют в качестве матрицы, и мутацию вводят с помощью ПЦР (т. е. библиотеки с ошибками), или способом, в котором олигомер синтезируют путем случайной мутации из 20 типов аминокислот для каждого из всех остатков CDR (т.е. библиотеки на основе олигонуклеотидов), селективируют клоны с высокой аффинностью связывания, NYA-0060, NYA-0068 и NYA-0082 получают как мутанты с высокой связывающей способностью затем определяют аффинность и их нуклеотидные последовательности.

SEQ ID NO:9 (фиг. 16) показывает нуклеотидную последовательность кДНК, кодирующую вариабельную область тяжелой цепи NYA-0060, и SEQ ID NO:10 (фиг. 17) показывает ее аминокислотную последовательность.

SEQ ID NO:11 (фиг. 18) показывает нуклеотидную последовательность кДНК, кодирующую вариабельную область легкой цепи NYA-0060, и SEQ ID NO:12 (фиг. 19) показывает ее аминокислотную последовательность.

SEQ ID NO:13 (фиг. 20) показывает нуклеотидную последовательность кДНК, кодирующую вариабельную область тяжелой цепи NYA-0068, и SEQ ID NO:14 (фиг. 21)

показывает ее аминокислотную последовательность.

SEQ ID NO:15 (фиг. 22) показывает нуклеотидную последовательность кДНК, кодирующую вариабельную область легкой цепи NYA-0068, и SEQ ID NO:16 (фиг. 23) показывает ее аминокислотную последовательность.

5 SEQ ID NO:17 (фиг. 24) показывает нуклеотидную последовательность кДНК, кодирующую вариабельную область тяжелой цепи NYA-0082, и SEQ ID NO:18 (фиг. 25) показывает ее аминокислотную последовательность.

10 SEQ ID NO:19 (фиг. 26) показывает нуклеотидную последовательность кДНК, кодирующую вариабельную область легкой цепи NYA-0082, и SEQ ID NO:20 (фиг. 27) показывает ее аминокислотную последовательность.

2)-2 Получение мутантов с высокой аффинностью связывания с использованием сайтов мутаций и комбинаций, идентифицированных в NYA-0060, NYA-0068 и NYA-0082.

15 Фрагменты ДНК, кодирующие NYA-1163 и NYA-2023 с сайтами мутаций NYA-0060 и NYA-0068, встраивают в вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий pcDNA3.3 (Thermo Fisher Scientific) в качестве скелета, с использованием набора для клонирования In-Fusion HD (CLONTECH) для конструирования векторов экспрессии scFv для культуры клеток млекопитающих.

20 В соответствии с сайтами мутаций и их комбинаций, идентифицированных в NYA-0060, NYA-0068 и NYA-0082, конструируют NYA-2027, NYA-1143 и NYA-2143. Фрагменты ДНК, кодирующие scFv-мишень, встраивают в вектор экспрессии NYA-0001, сконструированный в 1)-5, посредством сайт-направленного мутагенеза, или вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий pcDNA3.3 (Thermo Fisher Scientific) в качестве скелета, с использованием набора для клонирования In-Fusion HD
25 (CLONTECH) для конструирования векторов экспрессии scFv для культуры клеток млекопитающих.

Нуклеотидные последовательности сконструированных векторов экспрессии scFv повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYA-1163 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:21 из перечня последовательностей (фиг. 28).

Обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYA-2023 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:22 из перечня последовательностей (фиг. 29).

35 Обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYA-2027 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:23 из перечня последовательностей (фиг. 30).

Обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYA-1143 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:24 из перечня последовательностей (фиг. 31).

40 Обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYA-2143 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:25 из перечня последовательностей (фиг. 32).

Кроме того, на основе приведенных выше нуклеотидных последовательностей идентифицируют аминокислотные последовательности кодируемых ими полноразмерных NYA-1163, NYA-2023, NYA-2027, NYA-1143 и NYA-2143.

Аминокислотная последовательность полноразмерного NYA-1163 представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:26 из перечня последовательностей (фиг. 33). В такой аминокислотной последовательности,

аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-266 составляют NYA-1163, и аминокислоты 267-292 составляют метку Flag-His. Кроме того, аминокислоты 46-53 составляют CDRH1, аминокислоты 71-78 составляют CDRH2, и аминокислоты 117-129 составляют CDRH3. Кроме того, аминокислоты 181-188 составляют CDRL1, аминокислоты 206-208 составляют CDRL2, и аминокислоты 245-256 составляют CDRL3.

Аминокислотная последовательность полноразмерного NYA-2023 представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:27 из перечня последовательностей (фиг. 34). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-266 составляют NYA-2023, и аминокислоты 267-292 составляют метку Flag-His. Кроме того, аминокислоты 46-53 составляют CDRH1, аминокислоты 71-78 составляют CDRH2, и аминокислоты 117-129 составляют CDRH3. Кроме того, аминокислоты 181-188 составляют CDRL1, аминокислоты 206-208 составляют CDRL2, и аминокислоты 245-256 составляют CDRL3.

Аминокислотная последовательность полноразмерного NYA-2027 представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:28 из перечня последовательностей (фиг. 35). В такой аминокислотной последовательности из аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-266 составляют NYA-2027, и аминокислоты 267-292 составляют метку Flag-His. Кроме того, аминокислоты 46-53 составляют CDRH1, аминокислоты 71-78 составляют CDRH2, и аминокислоты 117-129 составляют CDRH3. Кроме того, аминокислоты 181-188 составляют CDRL1, аминокислоты 206-208 составляют CDRL2, и аминокислоты 245-256 составляют CDRL3.

Аминокислотная последовательность полноразмерного NYA-1143 представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:26 из перечня последовательностей (фиг. 36). В такой аминокислотной последовательности из аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-266 составляют NYA-1143, и аминокислоты 267-292 составляют метку Flag-His. Кроме того, аминокислоты 46-53 составляют CDRH1, аминокислоты 71-78 составляют CDRH2, и аминокислоты 117-129 составляют CDRH3. Кроме того, аминокислоты 181-188 составляют CDRL1, аминокислоты 206-208 составляют CDRL2, и аминокислоты 245-256 составляют CDRL3.

Аминокислотная последовательность полноразмерного NYA-2143 представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:30 из перечня последовательностей (фиг. 37). В такой аминокислотной последовательности из аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-266 составляют NYA-2143, и аминокислоты 267-292 составляют метку Flag-His. Кроме того, аминокислоты 46-53 составляют CDRH1, аминокислоты 71-78 составляют CDRH2, и аминокислоты 117-129 составляют CDRH3. Кроме того, аминокислоты 181-188 составляют CDRL1, аминокислоты 206-208 составляют CDRL2, и аминокислоты 245-256 составляют CDRL3.

Все последовательности CDR NYA-1163 идентичны последовательностям CDR NYA-0001. Последовательности CDR NYA-1143, NYA-2143 и NYA-2023 идентичны друг другу, и эти последовательности представлены следующим образом: CDRH1: SEQ ID NO:54 (фиг. 61); CDRH2: SEQ ID NO:55 (фиг. 61); CDRH3: SEQ ID NO:56 (фиг. 61); CDRL1: SEQ ID NO:60 (фиг. 62); CDRL2: SEQ ID NO:58 (фиг. 61); и CDRL3: SEQ ID NO:59 (фиг. 61). Последовательности CDR NYA-2027 представлены следующим образом: CDRH1: SEQ

ID NO:54 (фиг. 61); CDRH2: SEQ ID NO:55 (фиг. 61); CDRH3: SEQ ID NO:56 (фиг. 61); CDRL1: SEQ ID NO:57 (фиг. 61); CDRL2: SEQ ID NO:58 (фиг. 61); и CDRL3: SEQ ID NO: 61 (фиг. 63).

Кроме того, NYA-1154, содержащий сайты связывания и мутации, наблюдаемые во время скрининга клонов с высокой аффинностью связывания в комбинации, конструируют и вводят в вектор экспрессии NYA-0001 посредством сайт-направленного мутагенеза для конструирования вектора экспрессии NYA-1154, содержащего pcDNA3.3 (Thermo Fisher Scientific) в качестве скелета. Нуклеотидные последовательности сконструированных векторов экспрессии scFv повторно анализируют, и обнаруживают, что они представляют собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:31 (фиг. 38). На основе приведенных выше нуклеотидных последовательностей идентифицируют аминокислотную последовательность кодируемого ими полноразмерного NYA-1154 (SEQ ID NO:32 (фиг. 39)). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-266 составляют NYA-1154, и аминокислоты 267-292 составляют метку Flag-His. Кроме того, аминокислоты 46-53 составляют CDRH1, аминокислоты 71-78 составляют CDRH2, и аминокислоты 117-129 составляют CDRH3. Кроме того, аминокислоты 181-188 составляют CDRL1, аминокислоты 206-208 составляют CDRL2, и аминокислоты 245-256 составляют CDRL3.

Последовательности CDR NYA-1154 представлены следующим образом: CDRH1: SEQ ID NO:54 (фиг. 61); CDRH2: SEQ ID NO:55 (фиг. 61); CDRH3: SEQ ID NO:62 (фиг. 64); CDRL1: SEQ ID NO:57 (фиг. 61); CDRL2: SEQ ID NO:58 (фиг. 61); и CDRL3: SEQ ID NO:63 (фиг. 64).

NYA-1163, NYA-2023, NYA-2027, NYA-1143, NYA-2143 и NYA-1154 экспрессируют таким же образом, как в 1)-5-2, для очистки scFv конструкций-мишеней. Образцы очищенного белка подвергают аналитической SEC, определяют степень очистки и концентрацию, и образцы подвергают различным анализам.

2)-3 Получение мутанта NYA-1143

2)-3-1 Получение NYA-2035

NYA-2035 конструируют как мутант NYA-1143 и вводят в вектор экспрессии NYA-1143 для культуры клеток млекопитающих посредством сайт-направленного мутагенеза для создания вектора экспрессии NYA-2035. Нуклеотидную последовательность сконструированного вектора экспрессии scFv повторно анализируют, и обнаруживают, что она представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:35 (фиг. 42). На основе приведенных выше нуклеотидных последовательностей идентифицируют нуклеотидная последовательность кодируемого ими полноразмерного NYA-2025 (SEQ ID NO:36 (фиг. 43)). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-266 составляют NYA-2035, и аминокислоты 267-292 составляют метку Flag-His. Кроме того, аминокислоты 46-53 составляют CDRH1, аминокислоты 71-78 составляют CDRH2, и аминокислоты 117-129 составляют CDRH3. Кроме того, аминокислоты 181-188 составляют CDRL1, аминокислоты 206-208 составляют CDRL2, и аминокислоты 245-256 составляют CDRL3. Последовательности CDR NYA-2035 в соответствии с определением CDR, предоставленным IMGT, представлены следующим образом: CDRH1: SEQ ID NO:54 (фиг. 61); CDRH2: SEQ ID NO:55 (фиг. 61); CDRH3: SEQ ID NO:56 (фиг. 61); CDRL1: SEQ ID NO:64 (фиг. 65); CDRL2: SEQ ID NO:58 (фиг. 61); и CDRL3: SEQ ID NO:59 (фиг. 61).

2)-3-2 Получение трансплантата CDR NYA-1143 CDR

Для улучшения физических свойств конструируют CDR-мутант NYA-1143. Каркасные последовательности VH и VL NYA-1143 сравнивают с каркасными последовательностями консенсусной последовательности подгруппы человека или последовательностью зародышевой линии, определенной в KABAT et al. (Sequences of
 5 Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., Public Health Service National Institutes of Health, Bethesda, MD., 1991). В результате, консенсусная последовательность между последовательностью зародышевой линии человекаIGHV3_30*15 и подгруппой 3 γ цепи человека выбирают для VH, и последовательность зародышевой линии человека IGLV1-44*01 выбирают для VL в качестве акцепторов, обладающих высокой
 10 идентичностью в каркасных областях. Затем аминокислотные остатки в каркасной области акцептора выравнивают с аминокислотными остатками NYA-1143 для идентификации различных аминокислотных остатков.

Затем трехмерную модель NYA-1143 используют для выбора остатков каркаса для переноса на акцептор в соответствии с критериями, предоставленными Queen et al. (Proc.
 15 Natl. Acad. Sci. U.S.A., 86, 10029-10033, 1989). В соответствии с методикой, описанной выше, CDR прививают мутантные аминокислотные последовательности VH областей NYA-1143; т.е. конструируют NYA-1143-VH01, NYA-1143-VH02 и NYA-1143-VH03. Такие аминокислотные последовательности представлены в SEQ ID NO:37 (фиг. 44), SEQ ID NO:38 (фиг. 45) и SEQ ID NO:39 (фиг. 46). В качестве мутантной аминокислотной
 20 последовательности CDR-трансплантата VL-области NYA-1143, конструируют NYA-1143-VL01. Такая аминокислотная последовательность показана в SEQ ID NO:40 (фиг. 47).

Конструируют различные конструкции scFv с использованием комбинации последовательностей VH и VL. scFv, полученный в результате замены области VH NYA-
 25 1143 с аминокислотной последовательностью NYA-1143-VH01, обозначают как NYA-2044. scFv, полученный в результате замены области VL NYA-2044 аминокислотной последовательностью NYA-1143-VL01, обозначают как NYA-2045.

scFv, полученный в результате замены области VH NYA-1143 аминокислотной последовательностью NYA-1143-VH02, обозначают как NYA-2047. scFv, полученный
 30 в результате замены области VL NYA-2047 аминокислотной последовательностью NYA-1143-VL01, обозначают как NYA-2048.

scFv, полученный в результате замены области VH NYA-1143 аминокислотной последовательностью NYA-1143-VH03, обозначают как NYA-2060. scFv, полученный в результате замены области VL NYA-2060 аминокислотной последовательностью
 35 NYA-1143-VL01, обозначают как NYA-2061.

Фрагменты ДНК различных сконструированных мутантов трансплантата CDR NYA-1143 полностью синтезируют (Fasmac Co., Ltd.) и связывают друг с другом с использованием набора для клонирования In-Fusion HD (CLONTECH) для
 40 конструирования вектора экспрессии scFv для клеток млекопитающих, содержащего pcDNA3.3 (Thermo Fisher Scientific) в качестве скелета.

Нуклеотидные последовательности сконструированных векторов экспрессии scFv повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYA-2044 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:41 из перечня последовательностей (фиг. 48).

Обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYA-2045 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:42 из перечня последовательностей (фиг. 49).

Обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYA-2047

представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:43 из перечня последовательностей (фиг. 50).

Обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYA-2048 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:44 из перечня последовательностей (фиг. 51).

Обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYA-2060 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:45 из перечня последовательностей (фиг. 52).

Обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYA-2061 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:46 из перечня последовательностей (фиг. 53).

На основе приведенных выше нуклеотидных последовательностей, идентифицируют аминокислотные последовательности кодируемых ими полноразмерных NYA-2044, NYA-2045, NYA-2047, NYA-2048, NYA-2060 и NYA-2061. Последовательности CDR NYA-2044, NYA-2045, NYA-2047, NYA-2048, NYA-2060 и NYA-2061 идентичны таковым NYA-1143.

Аминокислотная последовательность полноразмерного NYA-2044 представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:47 из перечня последовательностей (фиг. 54). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-266 составляют NYA-2044, и аминокислоты 267-292 составляют метку Flag-His. Кроме того, аминокислоты 46-53 составляют CDRH1, аминокислоты 71-78 составляют CDRH2, и аминокислоты 117-129 составляют CDRH3. Кроме того, аминокислоты 181-188 составляют CDRL1, аминокислоты 206-208 составляют CDRL2, и аминокислоты 245-256 составляют CDRL3.

Аминокислотная последовательность полноразмерного NYA-2045 представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:48 из перечня последовательностей (фиг. 55). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-266 составляют NYA-2045, и аминокислоты 267-292 составляют метку Flag-His. Кроме того, аминокислоты 46-53 составляют CDRH1, аминокислоты 71-78 составляют CDRH2, и аминокислоты 117-129 составляют CDRH3. Кроме того, аминокислоты 181-188 составляют CDRL1, аминокислоты 206-208 составляют CDRL2, и аминокислоты 245-256 составляют CDRL3.

Аминокислотная последовательность полноразмерного NYA-2047 представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:50 из перечня последовательностей (фиг. 57). В такой аминокислотной последовательности из аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-266 составляют NYA-2047, и аминокислоты 267-292 составляют метку Flag-His. Кроме того, аминокислоты 46-53 составляют CDRH1, аминокислоты 71-78 составляют CDRH2, и аминокислоты 117-129 составляют CDRH3. Кроме того, аминокислоты 181-188 составляют CDRL1, аминокислоты 206-208 составляют CDRL2, и аминокислоты 245-256 составляют CDRL3.

Аминокислотная последовательность полноразмерного NYA-2048 представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:51 из перечня последовательностей (фиг. 58). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-266 составляют NYA-2048, и аминокислоты 267-292 составляют метку Flag-His. Кроме того,

аминокислоты 46-53 составляют CDRH1, аминокислоты 71-78 составляют CDRH2, и аминокислоты 117-129 составляют CDRH3. Кроме того, аминокислоты 181-188 составляют CDRL1, аминокислоты 206-208 составляют CDRL2, и аминокислоты 245-256 составляют CDRL3.

5 Аминокислотная последовательность полноразмерного NYA-2060 представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:52 из перечня последовательностей (фиг. 59). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-266 составляют NYA-2060, и аминокислоты 267-292 составляют метку Flag-His. Кроме того,
10 аминокислоты 46-53 составляют CDRH1, аминокислоты 71-78 составляют CDRH2, и аминокислоты 117-129 составляют CDRH3. Кроме того, аминокислоты 181-188 составляют CDRL1, аминокислоты 206-208 составляют CDRL2, и аминокислоты 245-256 составляют CDRL3.

Аминокислотная последовательность полноразмерного NYA-2061 представляет
15 собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:53 из перечня последовательностей (фиг. 60). В такой аминокислотной последовательности из аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-266 составляют NYA-2061, и аминокислоты 267-292 составляют метку Flag-His. Кроме того, аминокислоты 46-53 составляют CDRH1, аминокислоты 71-78 составляют CDRH2, и
20 аминокислоты 117-129 составляют CDRH3. Кроме того, аминокислоты 181-188 составляют CDRL1, аминокислоты 206-208 составляют CDRL2, и аминокислоты 245-256 составляют CDRL3.

2)-3-3 Экспрессия и очистка мутантов NYA-1143

NYA-2035, NYA-2044, NYA-2045, NYA-2047, NYA-2048, NYA-2060 и NYA-2061,
25 полученные в 2)-3-1 и 2)-3-2, экспрессируют таким же образом, как в 1)-5-2 для очистки scFv конструкций-мишеней. Образцы очищенного белка подвергают аналитической SEC, определяют степень очистки и концентрацию, а затем образцы подвергают различным анализам.

(Пример 3) Получение scFv эталонного анти-HLA/NY-ESO антитела

30 Конструируют конструкции scFv антител 3M4E5 и T1 с высокой аффинностью связывания с HLA/NY-ESO (WO2010/106431); scFv 3M4E5 обозначают как NYC-0003, и scFv T1 обозначают как NYC-0004.

Фрагменты ДНК NYC-0003 и NYC-0004 полностью синтезируют (Thermo Fisher Scientific), и вектор экспрессии scFv для клеток млекопитающих, содержащий pcDNA3.3
35 (Thermo Fisher Scientific) в качестве основы, конструируют с использованием набора для клонирования In-Fusion HD (CLONTECH).

Нуклеотидные последовательности сконструированных векторов экспрессии scFv повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидные последовательности полноразмерных NYC-0003 и NYC-0004 представляют собой нуклеотидные
40 последовательности, показанные в SEQ ID NO:65 из перечня последовательностей (фиг. 66) и его SEQ ID NO:66 (фиг. 67). На основании нуклеотидных последовательностей обнаруживают, что аминокислотная последовательность кодируемого ими полноразмерного NYC-0003 представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:67 (фиг. 68), и обнаруживают, что аминокислотная
45 последовательность полноразмерного NYC-0004 представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:68 (фиг. 69).

NYC-0003 и NYC-0004 экспрессируют таким же образом, как в 1)-5-2, для очистки scFv конструкций-мишеней. Образцы очищенного белка подвергают аналитической

SEC, определяют степень очистки и концентрацию, и затем образцы подвергают различным анализам.

(Пример 4) Оценка аффинности связывания с HLA/NY-ESO с использованием Biacore

С использованием Biacore T200, анти-HLA/NY-ESO scFv захватывают в качестве лиганда иммобилизованным анти-His антителом, и антиген анализируют в качестве анализируемого вещества. В качестве антигена используют HLA/NY-ESO, полученный в 1)-1. Анти-His антитело (набор His Capture, GE Healthcare) иммобилизуют на сенсорном чипе CM5 (GE Healthcare) в соответствии с инструкциями набора. Исследуемые конструкции scFv анти-HLA/NY-ESO, разведенные до 0,5 мкг/мл в HBS-EP+ (GE Healthcare), контактируют с ним со скоростью 10 мкл/мин в течение 60 секунд для иммобилизации. После этого образцы добавляют к анализируемым веществам HLA/NY-ESO, разведенным до различных уровней с помощью HBS-EP+, при скорости потока 30 мкл/мин в течение 120 секунд и анализируют диссоциацию в течение 600 секунд. Результаты расчета, полученные с помощью такого анализа кинетики одиночного цикла, K_D , показаны в таблице 1. Обнаруживают, что по сравнению с исходным антителом NYA-0001 все его мутанты демонстрируют более высокую аффинность связывания с HLA/NY-ESO. Кроме того, обнаруживают, что по сравнению с NYC-0004, NYA-1143, NYA-2023, NYA-2143, NYA-2044, NYA-2045, NYA-2060 и NYA-2061 демонстрируют более высокую аффинность связывания и, в частности, NYA-1143, NYA-2044, NYA-2045 и NYA-2143 демонстрируют K_D 1 нМ или меньше.

[Таблица 1]

Имя клона	K_D (нМ)
NYA-0001	33,8
NYA-1143	1,0
NYA-1163	13,0
NYA-2023	2,4
NYA-2027	11,2
NYA-2035	3,2
NYA-2044	0,8
NYA-2045	0,8
NYA-2047	5,3
NYA-2048	6,3
NYA-2060	1,1
NYA-2061	1,5
NYA-2143	0,9
NYC-0003	8,1
NYC-0004	2,8

(Пример 5) Анализ распознаваемой аминокислоты в пептиде NY-ESO анти-HLA/NY-ESO scFv

Концентрацию слитых клеток лимфобластов человека T2 (ATCC) доводят до адекватного уровня в среде AIM-V (Thermo Fisher Scientific), содержащей 20% FBS, раствор пептида NY-ESO (SEQ ID NO:1), точечные мутантные пептиды NY-ESO 1F, 2M, 3A, 4A, 5A, 6L, 7F, 8A и 9A (SEQ ID NO:121 (фиг. 122), SEQ ID NO:122 (фиг. 123), SEQ ID NO:123 (фиг. 124), SEQ ID NO:124 (фиг. 125), SEQ ID NO:125 (фиг. 126), SEQ ID NO:126 (фиг. 127), SEQ ID NO:127 (фиг. 128), SEQ ID NO:128 (фиг. 129) и SEQ ID NO:129 (фиг. 130)), или пептид gp100 (SEQ ID NO:130 (фиг. 131)) (Sigma Genosys), растворенный до 5 мМ в ДМСО добавляют до конечной концентрации 50 мкМ, или добавляют ДМСО в количестве 1/100, и полученную смесь инкубируют при 37°C в течение 4 часов. Полученную смесь дважды промывают в среде AIM-V, содержащей 20% FBS, доводят

ее концентрацию до адекватного уровня с помощью PBS, содержащего 5% FBS, добавляют набор LIVE/DEAD Fixable Dead Cell Stain Kit (Thermo Fisher Scientific), и полученный продукт выдерживают при 4°C в течение 30 минут. Клетки промывают 2 раза в PBS, содержащем 5% FBS, отмытые клетки делят на две группы, клетки в PBS, содержащем 5% FBS, высевают на 96-луночный микропланшет с U-образным дном в количестве 10⁵ клеток/лунку, и планшет подвергают центрифугированию с последующим удалением супернатанта. scFv анти-HLA/NY-ESO, разведенный до 100 нМ PBS, содержащим 5% FBS, добавляют по 25 мкл/лунку к одной из разделенных клеток, и полученную смесь выдерживают при 4°C в течение 30 минут. Клетки промывают 2 раза в PBS, содержащем 5% FBS, добавляют Penta-His Alexa Fluor488 (QIAGEN), разведенный в PBS, содержащем 5% FBS, по 25 мкл/лунку, и полученную смесь выдерживают при 4°C в течение 30 минут. Клетки промывают 2 раза в PBS, содержащем 5% FBS, добавляют Alexa Fluor488 против IgG мыши (Thermo Fisher Scientific), разведенный в PBS, содержащем 5% FBS, по 25 мкл/лунку, и полученную смесь выдерживают при 4°C в течение 30 минут. Клетки промывают 2 раза в PBS, содержащем 5% FBS, иммобилизуют Mildform 10 N (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) в течение ночи и ресуспендируют в PBS, содержащем 5% FBS. Для стандартизации количества комплекса HLA/пептид, добавляют HLA-A2-антитело BB7.2-Alexa Fluor 488, разведенное до 10 мкг/мл в PBS, содержащем 5% FBS, или IgG2b-Alexa Fluor 488 мыши в количестве 25 мкл/лунку добавляют к другой группе клеток, и полученную смесь выдерживают при 4°C в течение 30 минут. Клетки промывают 2 раза в PBS, содержащем 5% FBS, иммобилизуют Mildform 10 N (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) в течение ночи и ресуспендируют в PBS, содержащем 5% FBS. Суспензии клеток подвергают обнаружению с использованием проточного цитометра (CantoII, Becton Dickinson). Анализ данных проводят с использованием Flowjo (Treestar) и измеряют среднюю геометрическую интенсивность флуоресценции (gMFI) Alexa Fluor 488 во фракции T2-клеток, из которых удалены мертвые клетки. Стандартизованную gMFI, указывающую аффинность связывания каждого scFv, стандартизованного по количеству комплекса HLA/пептид на клетках T2, определяют в соответствии со следующим уравнением.

$$\text{Стандартизованная gMFI} = (A/B) \times ((C/D)/(E/F))$$

A/B=относительная gMFI

A: gMFI T2-клеток с добавлением ДМСО или пептида в присутствии антитела

B: gMFI T2-клеток с добавлением ДМСО или пептида

(C/D)/(E/F)=скорректированное количество комплекса HLA/пептид T2-клеток, дополненных ДМСО или пептидом.

C: gMFI T2-клеток с добавлением ДМСО или пептида в присутствии антитела HLA-A2.

D: gMFI T2-клеток с добавлением ДМСО или пептида в присутствии антитела IgG2b мыши или пептида

E: gMFI T2-клеток с добавлением ДМСО, содержащего антитело HLA-A2.

F: gMFI T2-клеток с добавлением ДМСО, содержащего антитело IgG2b мыши.

Как показано на фиг. 1, анти-HLA/NY-ESO scFv: NYA-0001, 1143, 2044, 2045, 2047, 2048, 2060 и 2061 демонстрируют аффинность связывания с T2-клетками, дополненными пептидами, содержащими точечные мутации, введенные в аминокислоты 1, 4, 5 и 7 уменьшились наполовину или меньше по сравнению с пептидом NY-ESO дикого типа. Это указывает на то, что такой scFv распознает аминокислоты 1, 4, 5 и 7 пептида NY-ESO. Это также указывает на то, что NYA-1154 распознает аминокислоты 1 и 5, NYA-1163 распознает аминокислоты 1, 3, 4, 5, 6 и 7, NYA-2023, 2027 и 2035 распознают

аминокислоты 1, 4 и 5, и NYA-2143 распознает аминокислоты 1, 5 и 7. Это также указывает на то, что NYC-0003 и 0004 распознают аминокислоты 4 и 5.

(Пример 6) Оценка антигенсвязывающей специфичности анти-HLA/NY-ESO scFv

Для поиска человеческого пептида, имеющего аминокислотную последовательность, аналогичную, но не идентичную аминокислотной последовательности пептида NY-ESO: SLLMWITQC (SEQ ID NO:1), с которым может связываться антитело (далее такой пептид обозначается как «гомологичный пептид») среди протеомов человека (Swiss-Prot), проводят поиск 9-мер пептида, содержащего аминокислоты 1, 4 и 5, которые согласуются с пептидами, распознаваемыми антителом. Искомый 9-мер пептид анализируют с использованием NetMHCpan2.8 в отношении аффинности связывания с HLA-A0201, и прогнозируют, что его IC50 составляет 500 нМ или меньше. 9-мер пептид, показанный на фиг. 2А, выбирают в качестве гомологичного пептида для оценки специфичности связывания анти-HLA/NY-ESO scFv. Концентрацию Т2-клеток доводят до адекватного уровня в среде AIM-V (Thermo Fisher Scientific), содержащей 20% FBS, раствор пептида NY-ESO (SEQ ID NO:1), гомологичные пептиды DOLPP1, IL20RB, PRKD2, CD163 и P2RY8 (SEQ ID NO:131 (фиг. 132), SEQ ID NO:132 (фиг. 133), SEQ ID NO:133 (фиг. 134), SEQ ID NO:134 (фиг. 135) и SEQ ID NO:135 (фиг. 136)), или пептид gp100 (SEQ ID NO:130 (фиг. 131)) (Sigma Genosys), растворенный до 5 мМ в ДМСО, добавляют до конечной концентрации 50 мкМ, или ДМСО добавляют в количестве 1/100, и аффинность связывания антител оценивают таким же образом, как в примере 5. Стандартизированную gMFI, указывающую аффинность связывания каждого scFv, стандартизированного с количеством HLA/пептида комплекса на Т2-клетках определяют в соответствии со следующим уравнением.

Стандартизированная $gMFI = (A/B) \times ((C/D)/(E/F))$

A/B=относительная gMFI

A: gMFI Т2-клеток с добавлением ДМСО или пептида в присутствии антитела

B: gMFI Т2-клеток с добавлением ДМСО или пептида

(C/D)/(E/F)=скорректированное количество комплекса HLA/пептид Т2-клеток, дополненных ДМСО или пептидом.

C: gMFI Т2-клеток с добавлением ДМСО, содержащего антитело или пептид HLA-A2.

D: gMFI Т2-клеток с добавлением ДМСО или пептида в присутствии антитела IgG2b мыши.

E: gMFI Т2-клеток с добавлением ДМСО, содержащего антитело HLA-A2.

F: gMFI Т2-клеток с добавлением ДМСО, содержащего антитело IgG2b мыши.

Как показано на фиг. 2В, анти-HLA/NY-ESO scFv: NYA-0001, 1143, 1163, 2023, 2027, 2035, 2044, 2045, 2047, 2048, 2060, 2061 и 2143 не связываются с Т2-клетками, дополненными любыми гомологичными пептидами. Это указывает на то, что такой scFv обладает высокой специфичностью. Напротив, обнаруживают, что NYA-1154, NYC-0003 и 0004 связываются с Т2-клетками, дополненными некоторыми гомологичными пептидами.

(Пример 7) Получение Fc конъюгированной анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 биспецифической молекулы

7)-1 Получение Fc-конъюгированного вектора экспрессии биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3

7)-1-1 Получение вектора экспрессии биспецифической молекулы TaFv-гетеродимера Fc типа

Чтобы оценить биспецифические молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 типа taFv-

гетеродимера Fc, конструируют векторы экспрессии для различных молекул.

Используемые анти-HLA/NY-ESO антитела: NYA-1143, NYA-2143, NYA-1163, NYA-2023, NYA-2027, NYA-2035, NYA-2044, NYA-2045, NYA-2047, NYA-2048, NYA-2060 и NYA-2061. В качестве анти-CD3-антитела используют гуманизированное анти-CD3 scFv; то есть C3E-7085 (WO 2018/117237). В качестве гетеродимерной последовательности Fc используют последовательность Fc, содержащую введенную в нее мутацию для снижения эффекторных функций и образования гетерополимера (WO 2014/190441).

Синтезируют фрагмент ДНК, кодирующий Fc (HC1 или HC2), содержащий введенную в него мутацию для снижения эффекторных функций и образования гетерополимера (Fasmac Co., Ltd.), вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий pcDNA3.3 (Thermo Fisher Scientific) в качестве скелета получают с использованием набора для клонирования In-Fusion HD (CLONTECH), и полученный вектор обозначают как «p_HC1».

Получают вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагмент ДНК, кодирующий HC2, интегрированный в карбоксильный конец taFv, содержащий NYA-1143, лигированный с C3E-7085 с помощью линкера GGGGS, и обозначенный как «p_NYF-0016-HC2».

Вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагмент ДНК, кодирующий HC2, интегрированный в карбоксильный конец taFv, содержащий NYA-2143, лигированный с C3E-7085 с помощью линкера GGGGS, получают посредством сайт-направленного мутагенеза в p_NYF-0016-HC2 и обозначают как «p_NYF-0019-HC2».

Вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагмент ДНК, кодирующий HC2, интегрированный в карбоксильный конец taFv, содержащий NYA-1163, лигированный с C3E-7085 с помощью линкера GGGGS, получают путем замены нуклеотидной последовательности, кодирующей NYA-1143 p_NYF-0016-HC2 с фрагментом ДНК, кодирующим NYA-1163, с использованием набора для клонирования In-Fusion HD (CLONTECH) и обозначают как «p_NYF-0022-HC2».

Вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагмент ДНК, кодирующий HC2, интегрированный в карбоксильный конец taFv, содержащий NYA-2023, лигированный с C3E-7085 с помощью линкера GGGGS, получают посредством сайт-направленного мутагенеза в p_NYF-0016-HC2 и обозначают как «p_NYF-0023-HC2».

Вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагмент ДНК, кодирующий HC2, интегрированный в карбоксильный конец taFv, содержащий NYA-2027, лигированный с C3E-7085 с помощью линкера GGGGS, получают посредством сайт-направленного мутагенеза вектора экспрессии для клеток млекопитающих, содержащего фрагмент ДНК, кодирующий HC2, интегрированный в карбоксильный конец taFv, содержащий NYA-0001, лигированный с C3E-7085 линкером GGGGS, и обозначают как «p_NYF-0027-HC2».

Вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагмент ДНК, кодирующий HC2, интегрированный в карбоксильный конец taFv, содержащий NYA-2035, лигированный с C3E-7085 с помощью линкера GGGGS, получают посредством сайт-направленного мутагенеза в p_NYF-0016-HC2, и обозначают как «p_NYF-0035-HC2».

Вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагмент ДНК, кодирующий HC2, интегрированный в карбоксильный конец taFv, содержащий NYA-2044, лигированный с C3E-7085 с помощью линкера GGGGS, получают путем замены нуклеотидной последовательности, кодирующей NYA-1143 p_NYF-0016-HC2 с

фрагментом ДНК, кодирующим NYA-2044, с использованием набора для клонирования In-Fusion HD (CLONTECH), и обозначают как «p_NYF-0044-HC2».

Вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагмент ДНК, кодирующий HC2, интегрированный в карбоксильный конец taFv, содержащий NYA-2045, лигированный с C3E-7085 с помощью линкера GGGGS, получают путем замены нуклеотидной последовательности, кодирующей NYA-1143 p_NYF-0016-HC2 с фрагментом ДНК, кодирующим NYA-2045, с использованием набора для клонирования In-Fusion HD (CLONTECH), и обозначают как «p_NYF-0045-HC2».

Вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагмент ДНК, кодирующий HC2, интегрированный в карбоксильный конец taFv, содержащий NYA-2047, лигированный с C3E-7085 с помощью линкера GGGGS, получают путем замены нуклеотидной последовательности, кодирующей NYA-1143 p_NYF-0016-HC2 с фрагментом ДНК, кодирующим NYA-2047, с использованием набора для клонирования In-Fusion HD (CLONTECH), и обозначают как «p_NYF-0047-HC2».

Вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагмент ДНК, кодирующий HC2, интегрированный в карбоксильный конец taFv, содержащий NYA-2048, лигированный с C3E-7085 с помощью линкера GGGGS, получают путем замены нуклеотидной последовательности, кодирующей NYA-1143 p_NYF-0016-HC2 с фрагментом ДНК, кодирующим NYA-2048, с использованием набора для клонирования In-Fusion HD (CLONTECH), и обозначают как «p_NYF-0048-HC2».

Вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагмент ДНК, кодирующий HC2, интегрированный в карбоксильный конец taFv, содержащий NYA-2060, лигированный с C3E-7085 с помощью линкера GGGGS, получают посредством сайт-направленного мутагенеза в p_NYF-0044-HC2, и обозначают как «p_NYF-0060-HC2».

Вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагмент ДНК, кодирующий HC2, интегрированный в карбоксильный конец taFv, содержащий NYA-2061, лигированный с C3E-7085 с помощью линкера GGGGS, получают посредством сайт-направленного мутагенеза в p_NYF-0045-HC2 и обозначают как «p_NYF-0061-HC2».

Нуклеотидную последовательность p_HC1 повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного HC1 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:71 из перечня последовательностей (фиг. 72).

Нуклеотидную последовательность p_NYF-0016-HC2 повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYF-0016-HC2 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 72 из перечня последовательностей (фиг. 73).

Нуклеотидную последовательность p_NYF-0019-HC2 повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYF-0019-HC2 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 73 из перечня последовательностей (фиг. 74).

Нуклеотидную последовательность p_NYF-0022-HC2 повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYF-0022-HC2 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 74 из перечня последовательностей (фиг. 75).

Нуклеотидную последовательность p_NYF-0023-HC2 повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYF-0023-

НС2 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 75 из перечня последовательностей (фиг. 76).

Нуклеотидную последовательность p_NYF-0027-НС2 повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYF-0027-НС2 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 76 из перечня последовательностей (фиг. 77).

Нуклеотидную последовательность p_NYF-0035-НС2 повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYF-0035-НС2 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 77 из перечня последовательностей (фиг. 78).

Нуклеотидную последовательность p_NYF-0044-НС2 повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYF-0044-НС2 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 78 из перечня последовательностей (фиг. 79).

Нуклеотидную последовательность p_NYF-0045-НС2 повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYF-0045-НС2 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 79 из перечня последовательностей (фиг. 80).

Нуклеотидную последовательность p_NYF-0047-НС2 повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYF-0047-НС2 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 80 из перечня последовательностей (фиг. 81).

Нуклеотидную последовательность p_NYF-0048-НС2 повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYF-0048-НС2 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 81 из перечня последовательностей (фиг. 82).

Нуклеотидную последовательность p_NYF-0060-НС2 повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYF-0060-НС2 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 82 из перечня последовательностей (фиг. 83).

Нуклеотидную последовательность p_NYF-0061-НС2 повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYF-0061-НС2 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 83 из перечня последовательностей (фиг. 84).

На основе приведенных выше нуклеотидных последовательностей, идентифицируют аминокислотные последовательности полноразмерных НС1, NYF-0016-НС2, NYF-0019-НС2, NYF-0022-НС2, NYF-0023-НС2, NYF-0027-НС2, NYF-0035-НС2, NYF-0044-НС2, NYF-0045-НС2, NYF-0047-НС2, NYF-0048-НС2, NYF-0060-НС2 и NYF-0061-НС2, закодированные таким образом.

Аминокислотная последовательность полноразмерного НС1 представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:84 из перечня последовательностей (фиг. 85). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, и аминокислоты 20-246 составляют НС.

Аминокислотная последовательность полноразмерного NYF-0016-НС2 показана в SEQ ID NO:85 из перечня последовательностей (фиг. 86). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-511 составляют NYA-1143-C3E-7085 taFv, аминокислоты 512-513

последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-511 составляют NYA-2060-C3E-7085 taFv, аминокислоты 512-513 составляют линкер, и аминокислоты 514-745 составляют HC2.

Аминокислотная последовательность полноразмерного NYF-0061-HC2 показана в SEQ ID NO:96 из перечня последовательностей (фиг. 97). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-511 составляют NYA-2061-C3E-7085 taFv, аминокислоты 512-513 составляют линкер, и аминокислоты 514-745 составляют HC2.

7)-1-2 Получение вектора экспрессии биспецифической молекулы taFv-Fab-гетеродимера Fc типа

Конструируют вектор экспрессии биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 taFv-Fab-гетеродимера Fc типа. В качестве анти-HLA/NY-ESO антитела используют NYA-0001. В качестве анти-CD3-антитела используют гуманизированное анти-CD3 scFv; то есть C3E-7085 (WO 2018/117237). В качестве гетеродимерной последовательности Fc используют последовательность Fc, содержащую введенную в нее мутацию для снижения эффекторных функций и образования гетерополимера (WO 2014/190441).

Получают вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагменты ДНК, кодирующие переменную область тяжелой цепи NYA-0001, область CH1, полученную из IgG человека, и область, содержащую мутацию, которая снижает эффекторные функции и кодирует интегрированную в нее делецию HC1-k, и обозначают как «p_NYA-0001-Fab-HC1-k делецию». Кроме того, получают вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагменты ДНК, кодирующие переменную область легкой цепи NYA-0001, и интегрированную в нее область CL, полученную из IgG человека, и обозначают как «p_NYA-0001-LC».

Нуклеотидную последовательность делеции p_NYA-0001-Fab-HC1-k повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерной делеции NYA-0001-Fab-HC1-k представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:97 (фиг. 98) Перечня последовательностей.

Нуклеотидную последовательность p_NYA-0001-LC повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYA-0001-LC представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 98 (фиг. 99) из перечня последовательностей.

На основе приведенных выше нуклеотидных последовательностей идентифицируют аминокислотные последовательности кодируемой ими полноразмерной делеции NYA-0001-Fab-HC1-k и NYA-0001-LC.

Аминокислотная последовательность полноразмерной делеции NYA-0001-Fab-HC1-k представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 99 из перечня последовательностей (фиг. 100). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 20-139 составляют переменную область, и аминокислоты 140-468 составляют константную область. Кроме того, аминокислоты 45-52 составляют CDRH1 (SEQ ID NO:54 (фиг. 61)), аминокислоты 70-77 составляют CDRH2 (SEQ ID NO:55 (фиг. 61)), и аминокислоты 116-128 составляют CDRH3 (SEQ ID NO:56 (фиг. 61)).

Аминокислотная последовательность полноразмерного NYA-0001-LC показана в SEQ ID NO:100 из перечня последовательностей (фиг. 101). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-20 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-131 составляют переменную область, и аминокислоты 132-237

составляют константную область. Кроме того, аминокислоты 46-53 составляют CDRL1 (SEQ ID NO:57 (фиг. 61)), аминокислоты 71-73 составляют CDRL2 (SEQ ID NO:58 (фиг. 61)), и аминокислоты 110-121 составляют CDRL3. (SEQ ID NO:59 (фиг. 61)).

7)-2 Экспрессия Fc-конъюгированной анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3-биспецифической молекулы

7)-2-1 Экспрессия биспецифической молекулы taFv-гетеродимера Fc типа

Клетки Expi293F (Thermo Fisher Scientific) субкультивируют в соответствии с инструкциями. Культуральный раствор клеток Expi293F в логарифмической фазе роста разводят до $2,5 \times 10^6$ клеток/мл в среде Expi293 Expression (Thermo Fisher Scientific) и используют для получения различных биспецифических молекул. Смесь (0,3 мг), включающую вектор p_NYF-0016-HC2 и p_HC1 в соотношении 1:1,5 и 0,9 мг полиэтиленимина (Polyscience #24765), добавляют к 20 мл среды Opti-Pro SFM (Thermo Fisher Scientific). Смесь осторожно перемешивают, оставляют на пять минут и затем добавляют к клеткам Expi293F. Культуральный супернатант, полученный встряхиванием культуры в инкубаторе при 37°C в присутствии 8% CO₂ при 135 об/мин в течение 6 дней, фильтруют через 0,2 мкм фильтр (Millipore). Таким образом, получают культуральный супернатант биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 taFv-гетеродимера Fc типа (NYF-0016). Аминокислотные последовательности, полученные посредством экспрессии векторов, составляющих NYF-0016, показаны в SEQ ID NO:85 из перечня последовательностей (фиг. 86) и в SEQ ID NO:84 из перечня последовательностей (фиг. 85).

Таким же образом получают культуральный супернатант биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 taFv-гетеродимера типа Fc (NYF-0019) с использованием p_NYF-0019-HC2 и p_HC1. Аминокислотные последовательности, полученные посредством экспрессии векторов, составляющих NYF-0019, показаны в SEQ ID NO:86 из перечня последовательностей (фиг. 87) и в SEQ ID NO:84 из перечня последовательностей (фиг. 85).

Супернатант культуры биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 taFv-гетеродимера типа Fc (NYF-0022) готовят с использованием p_NYF-0022-HC2 и p_HC1. Аминокислотные последовательности, полученные посредством экспрессии векторов, составляющих NYF-0022, показаны в SEQ ID NO:87 из перечня последовательностей (фиг. 88) и в SEQ ID NO:84 из перечня последовательностей (фиг. 85).

Супернатант культуры биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 taFv-гетеродимера типа Fc (NYF-0023) получают с использованием p_NYF-0023-HC2 и p_HC1. Аминокислотные последовательности, полученные с помощью экспрессии векторов, составляющих NYF-0023, показаны в SEQ ID NO:88 из перечня последовательностей (фиг. 89) и SEQ ID NO:84 из перечня последовательностей (фиг. 85).

Супернатант культуры биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 taFv-гетеродимера Fc типа (NYF-0027) получают с использованием p_NYF-0027-HC2 и p_HC1. Аминокислотные последовательности, полученные посредством экспрессии векторов, составляющих NYF-0027, показаны в SEQ ID NO:89 из перечня последовательностей (фиг. 90) и в SEQ ID NO:84 из перечня последовательностей (фиг. 85).

Супернатант культуры биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 taFv-гетеродимера Fc типа (NYF-0035) получают с использованием p_NYF-0035-HC2 и p_HC1. Аминокислотные последовательности, полученные с помощью экспрессии

векторов, составляющих NYF-0035, показаны в SEQ ID NO:90 из перечня последовательностей (фиг. 91) и SEQ ID NO:84 из перечня последовательностей (фиг. 85).

Супернатант культуры биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 taFv-гетеродимера Fc типа (NYF-0044) получают с использованием p_NYF-0044-NC2 и p_NC1. Аминокислотные последовательности, полученные с помощью экспрессии векторов, составляющих NYF-0044, показаны в SEQ ID NO:91 из перечня последовательностей (фиг. 92) и SEQ ID NO:84 из перечня последовательностей (фиг. 85).

Супернатант культуры биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 taFv-гетеродимера типа Fc (NYF-0045) получают с использованием p_NYF-0045-NC2 и p_NC1. Аминокислотные последовательности, полученные посредством экспрессии векторов, составляющих NYF-0045, показаны в SEQ ID NO:92 из перечня последовательностей (фиг. 93) и в SEQ ID NO:84 из перечня последовательностей (фиг. 85).

Супернатант культуры биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 taFv-гетеродимера Fc типа (NYF-0047) получают с использованием p_NYF-0047-NC2 и p_NC1. Аминокислотные последовательности, полученные с помощью экспрессии векторов, составляющих NYF-0047, показаны в SEQ ID NO:93 из перечня последовательностей (фиг. 94) и SEQ ID NO:84 из перечня последовательностей (фиг. 85).

Супернатант культуры биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 taFv-гетеродимера Fc типа (NYF-0048) получают с использованием p_NYF-0048-NC2 и p_NC1. Аминокислотные последовательности, полученные с помощью экспрессии векторов, составляющих NYF-0048, показаны в SEQ ID NO:94 из перечня последовательностей (фиг. 95) и SEQ ID NO:84 из перечня последовательностей (фиг. 85).

Супернатант культуры биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 taFv-гетеродимера Fc типа (NYF-0060) получают с использованием p_NYF-0060-NC2 и p_NC1. Аминокислотные последовательности, полученные с помощью экспрессии векторов, составляющих NYF-0060, показаны в SEQ ID NO:95 из перечня последовательностей (фиг. 96) и SEQ ID NO:84 из перечня последовательностей (фиг. 85).

Супернатант культуры биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 taFv-гетеродимера Fc типа (NYF-0061) получают с использованием p_NYF-0061-NC2 и p_NC1. Аминокислотные последовательности, полученные посредством экспрессии векторов, составляющих NYF-0061, показаны в SEQ ID NO:96 из перечня последовательностей (фиг. 97) и в SEQ ID NO:84 из перечня последовательностей (фиг. 85).

7)-2-2 Экспрессия биспецифических молекул taFv-Fab-гетеродимера Fc типа

Таким же образом, как в 7)-2-1, культуральный супернатант биспецифической молекулы taFv-Fab-гетеродимера Fc типа (NYF-0058) получают с использованием векторной смеси, содержащей p_NYF-0023-NC2, p_NYA-0001-Fab-NC1-k делеции и p_NYA-0001-LC в соотношении 1:1:1,5. Аминокислотные последовательности, полученные путем экспрессии векторов, составляющих NYF-0058, представлены аминокислотами 20-745 в SEQ ID NO:88 из перечня последовательностей (фиг. 89), аминокислотами 20-468 в SEQ ID NO:99 из перечня последовательностей (фиг. 100) и аминокислоты 21-237 SEQ ID NO:100 из перечня последовательностей (фиг. 101).

7)-3 Очистка Fc-конъюгированной биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3

Различные биспецифические молекулы очищают из культуральных супернатантов, полученных в 7)-2, посредством 2 стадий аффинной хроматографии с белком А и гель-фильтрационной хроматографии.

Культуральный супернатант наносят на колонку MabSelectSuRe, уравновешенную PBS при pH 7,4 (GE Healthcare Bioscience, также называемую просто «GE Healthcare»), чтобы дать возможность биспецифическим молекулам-мишеням адсорбироваться на ней. После удаления не адсорбированных компонентов с помощью PBS, адсорбированные компоненты элюируют ацетатным буфером (pH 3,5). Элюированную фракцию нейтрализуют с помощью Tris буфера (pH 9,5), концентрируют и затем наносят на колонку для гель-фильтрации Superdex 200 10/300 (GE Healthcare Bioscience), уравновешенную 25 мМ гистидином, 300 мМ NaCl, 5% сорбитолом при pH 5,5 заранее. Из пиковой фракции, полученной с помощью гель-фильтрационной хроматографии, собирают фракции, эквивалентные гетеродимеру-мишени, и образование биспецифической молекулы-мишени анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 подтверждают с помощью электрофореза на SDS-полиакриламиде (SDS-PAGE). Образцы очищенного белка подвергают аналитической SEC, определяют степень очистки и концентрацию, и затем образцы подвергают различным видам оценки.

(Пример 8) Оценка цитотоксичности Fc-конъюгированной биспецифической молекулы анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3

8)-1 Получение клеток-мишеней

Эндогенные экспрессирующие NY-ESO клетки человека (U266B1 и NCI-H1703) и эндогенные не экспрессирующие NY-ESO клетки человека (AGS и CFPAC-1) доводят до 1×10^6 клеток/мл в среде RPMI 1640, содержащей 10% FBS (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation), 100 мкл радионуклида хрома-51 (PerkinElmer) добавляют на 1 мл каждой клеточной суспензии, и полученные продукты культивируют при 37°C в присутствии 5% CO₂ в течение 2 часов. Клетки промывают 2 раза в среде RPMI 1640, содержащей 10% FBS, ресуспендируют до 1×10^5 клеток/мл в среде RPMI 1640, содержащей 10% FBS, и затем используют в качестве клеток-мишеней.

8)-2 Получение эффекторных клеток

Коммерчески доступные замороженные PBMC человека (Cellular Technology Limited) размораживают при 37°C, переносят в раствор, содержащий среду RPMI 1640, содержащую 10% FBS с добавлением реагента Anti-aggregate Wash (Cellular Technology Limited), промывают 2 раза и доводят до 1×10^6 клеток/мл в среде RPMI 1640, содержащей 10% FBS, для получения эффекторных клеток.

8)-3 Анализ цитотоксичности

Клетки-мишени, полученные в 8)-1, высевают на 96-луночный микропланшет с U-образным дном при 50 мкл/лунку. Туда добавляют различные биспецифические молекулы анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3, конъюгированные с Fc, полученные в примере 7, доведенные до различных концентраций в количестве 50 мкл/лунку, туда добавляют эффекторные клетки, полученные в примере 8)-2 при 100 мкл/лунку, центрифугирование проводят при комнатной температуре и 1000 об/мин в течение 1 минуты, и затем инкубируют при 37°C в присутствии 5% CO₂ в течение 20-24 часов. Супернатант (50 мкл) собирают на LumaPlate (PerkinElmer), сушат при 50°C в течение примерно 2 часов, и затем анализируют с использованием планшетного ридера (TopCount, PerkinElmer). Тест проводят трижды, и скорость лизиса клеток определяют

в соответствии со следующим уравнением.

$$\text{Скорость лизиса клеток (\%)} = (A - B) / (C - B) \times 100$$

А: количество лунок для проб

В: Среднее фоновое значение (лунки без добавления антител) (n=3).

5 Когда добавляют антитело, добавляют 50 мкл среды для анализа. Остальные процедуры такие же, как и для лунок с образцами.

С: среднее значение максимального высвобождения (лунки, в которых клетки-мишени лизируют поверхностно-активным веществом) (n=3).

10 Когда добавляют антитело, добавляют 50 мкл среды для анализа. Добавляют поверхностно-активное вещество в количестве 100 мкл, фракцию 50 мкл переносят в LumaPlate, как и в случае лунок для образцов, после чего проводят анализы.

Как показано на фиг. 4А - фиг. 4F, различные биспецифические молекулы анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 демонстрируют цитотоксичность в отношении эндогенных клеток, экспрессирующих NY-ESO человека (U266B1 и NCI-H1703). Результаты расчета EC₅₀,
15 полученные с использованием уравнения четырехпараметрической логистической кривой аналитического программного обеспечения (Sigmaplot, версия 12.0) для клеток U266B1, показаны в таблице 2, и результаты для клеток NCI-H1703 показаны в таблице 3. «Неприменимо (NA)» указывает на невозможность подгонки кривой, поскольку коэффициент корреляции (R) не рассчитан. Как показано на фиг. 4G-4L, напротив,
20 цитотоксичность не наблюдается на эндогенных клетках, не экспрессирующих NY-ESO человека (AGS и CFPAC-1).

[Таблица 2]

	Наименование	EC ₅₀ (нМ)
25	1 NYF-0016	0,30
	2 NYF-0019	0,20
	3 NYF-0022	1,30
	4 NYF-0023	0,90
	5 NYF-0027	2,68
	6 NYF-0035	0,97
30	7 NYF-0044	0,10
	8 NYF-0045	0,18
	9 NYF-0047	0,93
	10 NYF-0048	1,10
	11 NYF-0058	0,95
	12 NYF-0060	0,39
35	13 NYF-0061	0,40

[Таблица 3]

	Наименование	EC ₅₀ (нМ)
40	1 NYF-0016	0,90
	2 NYF-0019	4,28
	3 NYF-0022	NA*
	4 NYF-0023	1,16
	5 NYF-0027	6,40
	6 NYF-0035	2,10
	7 NYF-0044	1,11
45	8 NYF-0045	5,76
	9 NYF-0047	7,63
	10 NYF-0048	4,21
	11 NYF-0058	1,03
	12 NYF-0060	0,74

13	NYF-0061	1,04
*NA=не применимо		

(Пример 9) Оценка *in vivo* активности Fc-конъюгированных биспецифических молекул анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 в РВМС-трансфицированных моделях человека

Линии клеток плоскоклеточного рака легкого человека NCI-H1703 (АТСС) доводят до 6×10^7 клеток/мл в PBS, содержащем 50% Matrigel (Corning), и 0,1 мл этого препарата вводят подкожно мышам NOG (самки в возрасте 6-7 недель) (0 день). На 4 день РВМС человека доводят до $3,75 \times 10^7$ клеток/мл в PBS, и 0,2 мл этого соединения вводят внутривенно. Приблизительно через 1 неделю после этого (с 6 по 7 день) начинают измерение большого диаметра (мм) и малого диаметра (мм) опухоли, измерение проводят с помощью электронного цифрового штангенциркуля по прошествии времени, и расчетной объем опухоли рассчитывают в соответствии с приведенным ниже уравнением.

Оценочный объем опухоли (мм^3) = средний предполагаемый объем опухоли среди отдельных индивидуумов

Оценочный объем опухоли у человека = большой диаметр $\times$ [малый диаметр] $^{2/2}$

На 14 день мышей делят на группы, каждая из которых состоит из 5 или 6 мышей в зависимости от объема опухоли, и внутривенно вводят различные биспецифические молекулы анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 (1 мг/кг, 1,5 мг/кг NYF-0058 для сравнения при той же молекулярной массе). Введение проводят на 14, 21 и 28 день.

Противоопухолевые эффекты наблюдают в группах лечения, которым вводят различные биспецифические молекулы анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 (фиг. 5А - фиг. 5С).

Ингибирование роста опухоли (%) с 31 дня по 32 день рассчитывают в соответствии со следующим уравнением и отображают в таблице 4.

Ингибирование роста опухоли (%) = $100 - (\text{оценочный объем опухоли в группе лечения} / \text{оценочный объем опухоли в контрольной группе} \times 100)$

[Таблица 4]

	Наименование	Ингибирование роста опухоли (%)
1	NYF-0016	100,0
2	NYF-0019	98,8
3	NYF-0022	90,3
4	NYF-0023	98,6
5	NYF-0027	99,1
6	NYF-0035	92,5
7	NYF-0044	100,0
8	NYF-0045	95,4
9	NYF-0047	78,9
10	NYF-0048	96,3
11	NYF-0058	88,5
12	NYF-0060	88,8
13	NYF-0061	100,0

(Пример 10) Получение различных Fc-конъюгированных биспецифических молекул анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3

10)-1 Получение различных векторов экспрессии Fc-конъюгированных биспецифических молекул анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3.

10)-1-1 Получение вектора экспрессии биспецифической молекулы гибридного типа

Для оценки биспецифических молекул анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 гибридного типа конструируют векторы экспрессии для различных молекул. В качестве анти-HLA/NY-

ESO антитела используют NYA-1143. В качестве анти-CD3-антитела используют гуманизированное анти-CD3 scFv; т.е. используют C3E-7085 (PCT/JP2017/046006). В качестве гетеродимерной последовательности Fc используют последовательность Fc, содержащую введенную в нее мутацию для снижения эффекторных функций и образования гетерополимера (WO 2014/190441).

Получают вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагменты ДНК, кодирующие вариабельную область тяжелой цепи NYA-1143, область CH1, полученную из IgG человека, и область Fc, в которую введена мутация для снижения эффекторных функций и образования гетерополимера, и обозначают как «p_NYA-1143-Fab-NC1-k делеция». Кроме того, получают вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагменты ДНК, кодирующие вариабельную область легкой цепи NYA-1143, и область CL, полученную из IgG человека, и обозначают как «p_NYA-1143-LC». Кроме того, получают вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагмент ДНК, кодирующий область Fc, содержащую мутацию, снижающую эффекторные функции и образующую гетерополимер, введенный в карбоксильный конец гуманизированного анти-CD3 scFv (C3E-7085), и обозначают как «p_C3E-7085-NC2-k делеция».

Нуклеотидную последовательность делеции p_NYA-1143-Fab-NC1-k повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерной делеции NYA-1143-Fab-NC1-k представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:101 из перечня последовательностей (фиг. 102).

Нуклеотидную последовательность p_NYA-1143-LC повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерной NYA-1143-LC представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:102 из перечня последовательностей (фиг. 103).

Нуклеотидную последовательность делеции p_C3E-7085-NC2-k повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерной делеции C3E-7085-NC2-k представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:103 из перечня последовательностей (фиг. 104).

На основе приведенных выше нуклеотидных последовательностей идентифицируют аминокислотные последовательности кодируемых ими полноразмерных делеций NYA-1143-Fab-NC1-k, NYA-1143-LC и C3E-7085-NC2-k.

Аминокислотная последовательность полноразмерной делеции NYA-1143-Fab-NC1-k представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 104 из перечня последовательностей (фиг. 105). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-139 составляют вариабельную область, и аминокислоты 140-468 составляют константную область. Кроме того, аминокислоты 45-52 составляют CDRH1 (SEQ ID NO:54 (фиг. 61)), аминокислоты 70-77 составляют CDRH2 (SEQ ID NO:55 (фиг. 61)), аминокислоты 116-128 составляют CDRH3 (SEQ ID NO:56 (фиг. 61)).

Аминокислотная последовательность полноразмерного NYA-1143-LC представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:105 из перечня последовательностей (фиг. 106). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-20 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-131 составляют вариабельную область, и аминокислоты 132-237 составляют константную область. Кроме того, аминокислоты 46-53 составляют CDRL1 (SEQ ID NO:60 (фиг. 62)), аминокислоты 71-73 составляют CDRL2 (SEQ ID NO:58 (фиг. 61)), и аминокислоты 110-121 составляют CDRL3 (SEQ ID NO:59 (фиг. 61)).

Аминокислотная последовательность полноразмерной делеции СЗЕ-7085-НС2-к представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 106 из перечня последовательностей (фиг. 107). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-260 составляют СЗЕ-7085, аминокислоты 261-262 составляют линкер, и аминокислоты 263-493 составляют Fc, содержащий мутацию, введенную в него для снижения эффекторных функций и образования гетеродимера.

10)-1-2 Получение вектора экспрессии биспецифической молекулы двойного типа

Для оценки биспецифических молекул двойного типа анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 конструируют вектор экспрессии, описанный меньше. Получают вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагмент ДНК, кодирующий Fc область, содержащую мутацию, снижающую эффекторные функции и образующую гетерополимер, интегрированный в карбоксильный конец NYA-1143, и обозначают как «p_NYA-1143-НС1-к делеция».

Нуклеотидную последовательность делеции p_NYA-1143-НС1-к повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерной делеции NYA-1143-НС1-к представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:107 из перечня последовательностей (фиг. 108). На основе приведенных выше нуклеотидных последовательностей идентифицируют

аминокислотную последовательность кодированной полноразмерной NYA-1143-НС1-к делеции. Аминокислотная последовательность полноразмерной NYA-1143-НС1-к делеции представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:108 (фиг. 109) из перечня последовательностей. В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-266 составляют NYA-1143, аминокислоты 267-268 составляют линкер, аминокислоты 269-499 составляют Fc, содержащую мутацию, введенную в него для снижения эффекторных функций и образования гетеродимера.

10)-1-3 Получение вектора экспрессии биспецифической молекулы scFv-Fab-гетеродимера Fc типа

Для оценки биспецифических молекул анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 scFv-Fab-гетеродимера Fc типа конструируют векторы экспрессии для различных молекул. В качестве анти-HLA/NY-ESO антитела используют NYA-1154, и в качестве анти-CD3 антитела используют СЗЕ-7085. В качестве гетеродимерной последовательности Fc, используют последовательность Fc, содержащую введенную в нее мутацию для снижения эффекторных функций и образования гетерополимера.

Вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагменты ДНК, кодирующие вариабельную область тяжелой цепи NYA-1154, область СН1, полученную из IgG человека, и область Fc, содержащую мутацию, снижающую эффекторные функции, и образующую гетерополимер, интегрированную в карбоксильный конец СЗЕ-7085, получают и обозначают как «p_СЗЕ-7085-NYA-1154-Fab-НС2-к делеция». Кроме того, получают вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагменты ДНК, кодирующие вариабельную область легкой цепи NYA-1154, и интегрированную в нее область CL, полученную из IgG человека, и обозначают как «p_NYA-1154-LC». Кроме того, получают вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий интегрированный в него фрагмент ДНК, кодирующий делецию НС1-к, который обозначают как «p_ОАА-НС1-к делеция».

Нуклеотидную последовательность p_СЗЕ-7085-NYA-1154-Fab-НС2-к делеции повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность

полноразмерной делеции C3E-7085-NYA-1154-Fab-NC2-k представляет собой нуклеотид последовательность, показанной в SEQ ID NO:109 из перечня последовательностей (фиг. 110).

Нуклеотидную последовательность p_NYA-1154-LC повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерной NYA-1154-LC представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:110 (фиг. 111) из перечня последовательностей.

Нуклеотидную последовательность p_OAA-NC1-k делеции повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерной делеции OAA-NC1-k представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:111 из перечня последовательностей (фиг. 112).

На основе приведенных выше нуклеотидных последовательностей идентифицируют аминокислотные последовательности кодируемых ими полноразмерных делеций C3E-7085-NYA-1154-Fab-NC2-k, NYA-1154-LC и OAA-NC1-k.

Аминокислотная последовательность полноразмерной делеции C3E-7085-NYA-1154-Fab-NC2-k представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:112 из перечня последовательностей (фиг. 113). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-260 составляют C3E-7085, аминокислоты 261-385 составляют линкер, и аминокислоты 266-385 составляют вариабельную область тяжелой цепи NYA-1154. Кроме того, аминокислоты 386-714 составляют делецию NC2-k.

Аминокислотная последовательность полноразмерного NYA-1154-LC представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:113 из перечня последовательностей (фиг. 114). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-20 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-131 составляют вариабельную область, и аминокислоты 132-237 составляют константную область. Кроме того, аминокислоты 46-53 составляют CDRL1 (SEQ ID NO:57 (фиг. 61)), аминокислоты 71-73 составляют CDRL2 (SEQ ID NO:58 (фиг. 61)), и аминокислоты 110-121 составляют CDRL3. (SEQ ID NO:63 (фиг. 64)).

Аминокислотная последовательность полноразмерной делеции OAA-NC1-k представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:114 из перечня последовательностей (фиг. 115). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, и аминокислоты 20-245 составляют делецию OAA-NC1-k.

10)-1-4 Получение векторов экспрессии биспецифических молекул TaFv-гетеродимера Fc типа для оценки различных форматов

Чтобы оценить биспецифические молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 taFv-гетеродимера Fc типа для оценки различных форматов, конструируют векторы экспрессии для различных молекул. В качестве анти-HLA/NY-ESO антител используют NYA-1143 и NYA-1154. В качестве анти-CD3-антитела используют гуманизированное анти-CD3 scFv; т.е. используют C3E-7085. В качестве гетеродимерной последовательности Fc, используют последовательность Fc, содержащую введенную в нее мутацию для снижения эффекторных функций и образования гетерополимера.

Получают вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагмент ДНК, кодирующий делецию NC2-k, интегрированный в карбоксильный конец taFv, содержащий NYA-1154, лигированный с C3E-7085 с помощью линкера GGGGS, и обозначают как «p_NYF-0010-NC2-k делеция».

Получают вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагмент

ДНК, кодирующий делецию HC2-k, интегрированный в карбоксильный конец taFv, содержащий C3E-7085, лигированный с NYA-1154 с помощью линкера GGGGS, и обозначают как «p_NYF-0004-HC2-k делеция».

Получают вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагмент ДНК, кодирующий делецию HC2-k, интегрированный в карбоксильный конец taFv, содержащий NYA-1143, лигированный с C3E-7085 с помощью линкера GGGGS, и обозначают как «p_NYF-0011-HC2-k делеция».

Нуклеотидную последовательность делеции p_NYF-0010-HC2-k повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерной делеции NYF-0010-HC2-k представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:115 из перечня последовательностей (фиг. 116).

Нуклеотидную последовательность делеции p_NYF-0004-HC2-k повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерной делеции NYF-0004-HC2-k представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:116 из перечня последовательностей (фиг. 117).

Нуклеотидную последовательность делеции p_NYF-0011-HC2-k повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерной делеции NYF-0011-HC2-k представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:117 из перечня последовательностей (фиг. 118).

На основе приведенных выше нуклеотидных последовательностей идентифицируют аминокислотные последовательности полноразмерной делеции NYF-0010-HC2-k, делеции NYF-0004-HC2-k и делеции NYF-0011-HC2-k, кодируемые ими.

Аминокислотная последовательность полноразмерной делеции NYF-0010-HC2-k представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 118 (фиг. 119) из перечня последовательностей. В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-511 составляют NYA-1154-C3E-7085 taFv, аминокислоты 512-513 составляют линкер, и аминокислоты 514-744 составляют HC2-k делецию.

Аминокислотная последовательность полноразмерной делеции NYF-0004-HC2-k представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 119 (фиг. 120) из перечня последовательностей. В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-511 составляют C3E-7085-NYA-1154 taFv, аминокислоты 512-513 составляют линкер, и аминокислоты 514-744 составляют HC2-k делецию.

Аминокислотная последовательность полноразмерной делеции NYF-0011-HC2-k представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 120 из перечня последовательностей (фиг. 121). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-511 составляют NYA-1143-C3E-7085 taFv, аминокислоты 512-513 составляют линкер, и аминокислоты 514-745 составляют HC2-k делецию.

10)-2 Экспрессия Fc-конъюгированных биспецифических молекул анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 различных форматов

10)-2-1 Экспрессия биспецифических молекул гибридного типа

Таким же образом, как в 7)-2-1, культуральный супернатант биспецифической молекулы гибридного типа (NYG-3143) получают с использованием векторной смеси, содержащей делецию p_NYA-1143-Fab-HC1-k, делецию p_C3E-7085-HC2-k и p_NYA-1143-LC в соотношении 1:1:1,5. Аминокислотные последовательности, полученные посредством экспрессии векторов, составляющих NYG-3143, показаны в SEQ ID NO:

104 из перечня последовательностей (фиг. 105), SEQ ID NO:105 из перечня последовательностей (фиг. 106) и SEQ ID NO:106 из перечня последовательностей (фиг. 107).

10)-2-2 Экспрессия биспецифических молекул двойного типа

5 Таким же образом, как в 7)-2-1, культуральный супернатант биспецифической молекулы двойного типа (NYG-2143) получают с использованием векторной смеси, содержащей делецию p_NYA-1143-NC1-k и делецию p_C3E-7085-NC2-k в соотношении 2:1. Аминокислотные последовательности, полученные посредством экспрессии векторов, составляющих NYG-2143, показаны в SEQ ID NO:108 из перечня
10 последовательностей (фиг. 109) и в SEQ ID NO:106 из перечня последовательностей (фиг. 107).

10)-2-3 Экспрессия биспецифических молекул scFv-Fab-гетеродимера Fc типа

Таким же образом, как в 7)-2-1, супернатант культуры биспецифической молекулы scFv-Fab-гетеродимер Fc типа (scFv-Fab-Fc типа) (NYF-0003) получают с использованием
15 векторной смеси, содержащей p_C3E-7085-NYA-1154-Fab-NC2-k делецию, p_OAA-NC1-k делецию и p_NYA-1154-LC в соотношении 1:1:1,5. Аминокислотные последовательности, полученные посредством экспрессии векторов, составляющих NYF-0003, показаны в SEQ ID NO:112 из перечня последовательностей (фиг. 113), SEQ ID NO:113 из перечня последовательностей (фиг. 114) и SEQ ID NO:114 из перечня последовательностей (фиг.
20 115).

10)-2-4 Экспрессия биспецифических молекул taFv-гетеродимера Fc типа для оценки различных форматов

Таким же образом, как и в 7)-2-1, культуральный супернатант биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 taFv-гетеродимера типа Fc (taFv-Fc типа) (NYF-
25 0010) получают с использованием p_NYF-0010-NC2-k делеции и p_OAA-NC1-k делеции. Аминокислотные последовательности, полученные посредством экспрессии векторов, составляющих NYF-0010, показаны в SEQ ID NO:118 из перечня последовательностей (фиг. 119) и в SEQ ID NO:114 из перечня последовательностей (фиг. 115).

Супернатант культуры биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3
30 (NYF-0004) taFv (инвертированного)-гетеродимера Fc типа (taFv (инвертированного)-Fc типа) анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 (NYF-0004) получают с использованием p_NYF-0004-NC2-k делеции и p_OAA-NC1-k делеции. Аминокислотные последовательности, полученные посредством экспрессии векторов, составляющих NYF-0004, показаны в SEQ ID NO:119 из перечня последовательностей (фиг. 120) и SEQ ID NO:114 из перечня
35 последовательностей (фиг. 115).

Супернатант культуры биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 taFv-Fc типа (NYF-0011) получают с использованием p_NYF-0011-NC2-k делеции и p_OAA-NC1-k делеции. Аминокислотные последовательности, полученные посредством экспрессии векторов, составляющих NYF-0011, показаны в SEQ ID NO:120 из перечня
40 последовательностей (фиг. 121) и в SEQ ID NO:114 из перечня последовательностей (фиг. 115).

10)-3 Очистка Fc-конъюгированных биспецифических молекул анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 различных форматов

Различные биспецифические молекулы очищают из культуральных супернатантов,
45 полученных в 10)-2-1 и 10)-2-2, посредством 2-стадийной аффинной хроматографии с белком А и хроматографии на керамическом гидроксипатите.

Культуральный супернатант наносят на колонку MabSelectSuRe, уравновешенную PBS при pH 7,4 (GE Healthcare Bioscience), чтобы дать возможность биспецифическим

молекулам-мишеням адсорбироваться на ней. После удаления не адсорбированных компонентов с помощью PBS, адсорбированные компоненты элюируют ацетатным буфером (pH 3,6). Элюированную фракцию нейтрализуют с помощью Tris буфера (pH 9,5) и буфер заменяют 25 мМ гистидином, 150 мМ NaCl, 5% сорбитолом при pH 5,5.

- 5 Раствор фракции-мишени, разведенный в 5 раз буфером, содержащим 10 мМ фосфата калия и 50 мМ MES (pH 6,5), наносят на керамическую гидроксиапатитовую колонку (Bio-Scale CHT Type-1 Hydroxyapatite Column, BioRad Japan), уравновешенную 10 мМ фосфата калия и 50 мМ MES (pH 6,5). Элюирование в линейном градиенте концентрации проводят с использованием хлорида натрия и собирают фракции, эквивалентные
- 10 гетеродимеру-мишени. Фракции предварительно наносят на колонку для гель-фильтрации Superdex 200 10/300 (GE Healthcare Bioscience), уравновешенную 25 мМ гистидином, 300 мМ NaCl, 5% сорбитолом при pH 6,0. Из пиковой фракции, полученной с помощью гель-фильтрационной хроматографии, собирают фракции, эквивалентные гетеродимеру-мишени, и буфер заменяют 25 мМ гистидином, 300 мМ NaCl, 5%
- 15 сорбитолом при pH 5,5. Образование биспецифической молекулы-мишени анти-HLA/ NY-ESO-анти-CD3 подтверждают с помощью электрофореза в SDS-полиакриламиде (SDS-PAGE). Образцы очищенного белка подвергают аналитической SEC, определяют степень очистки и концентрацию, и затем образцы подвергают различным видам оценки.

- Различные биспецифические молекулы очищают из культуральных супернатантов,
- 20 полученных в 10)-2-3 и 10)-2-4, посредством 2-стадийной аффинной хроматографии с белком А и гель-фильтрационной хроматографии таким же образом, как в 7)-3. Образование биспецифической молекулы-мишени анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 подтверждают с помощью электрофореза в SDS-полиакриламиде (SDS-PAGE). Образцы очищенного белка подвергают аналитической SEC, определяют степень очистки и
- 25 концентрацию, и затем образцы подвергают различным видам оценки.

(Пример 11) Оценка *in vitro* активности Fc-конъюгированных биспецифических молекул анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 различных форматов

11)-1 Оценка *in vitro* активности биспецифических молекул анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 гибридного типа, двойного типа и taFv-Fc типа

- 30 11)-1-1 Получение клеток-мишеней

U266B1, полученные так же, как в примере 8)-1, используют в качестве клеток-мишеней.

11)-1-2 Получение эффекторных клеток

- Коммерчески доступные замороженные PBMC человека (Cellular Technology Limited),
- 35 полученные по методике примера 8)-2, используют в качестве эффекторных клеток.

11)-1-3 Анализ цитотоксичности

- Клетки-мишени, полученные в примере 11)-1-1, высевают на 96-луночный микропланшет с U-образным дном при 50 мкл/лунку. Туда добавляют биспецифические молекулы анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 различных форматов, полученные в примере
- 40 10 и доведенные до различных уровней концентрации, в количестве 50 мкл/лунку, эффекторные клетки, полученные в примере 11)-1-2, добавляют по 100 мкл/лунку, центрифугируют при комнатной температуре и 1000 об/мин в течение 1 минуты, и затем инкубируют при 37°C в присутствии 5% CO₂ в течение 20-24 часов. Супернатант (50 мкл) собирают на LumaPlate (PerkinElmer), сушат при 50°C в течение примерно 2 часов,
- 45 и затем анализируют с использованием планшет-ридера (TopCount, PerkinElmer). Тест проводят трижды, и скорость лизиса клеток определяют в соответствии со следующим уравнением.

Скорость лизиса клеток (%)=(A - B) / (C - B) × 100

А: количество лунок для проб

В: Среднее фоновое значение (лунки без добавления антител) (n=3).

Когда добавляют антитело, добавляют 50 мкл среды для анализа. Остальные процедуры такие же, как и для лунок с образцами.

С: среднее значение максимального высвобождения (лунки, в которых клетки-мишени лизируют поверхностно-активным веществом) (n=3).

Когда добавляют антитело, добавляют 50 мкл среды для анализа. Добавляют поверхностно-активное вещество в количестве 100 мкл, фракцию 50 мкл переносят в LumaPlate, как и в случае лунок для образцов, после чего проводят анализы. Как показано на фиг. 7А, тип taFv-Fc демонстрирует цитотоксичность. Результаты расчетов EC₅₀, полученные с использованием уравнения четырехпараметрической логистической кривой аналитического программного обеспечения (Sigmaplot, версия 12.0), показаны в таблице 5. «Не применимо (NA)» означает, что невозможно выполнить подбор кривой, поскольку коэффициент корреляции (R) не рассчитывался. Ни гибридный, ни двойной тип не демонстрируют цитотоксичность.

[Таблица 5]

	Формат	Наименование	EC ₅₀ (нМ)
1	Гибридная	NYG-3143	NA*
2	Двойная	NYG-2143	NA*
3	taFv-Fc	NYF-0011	0,27
* NA=не применимо			

11)-2 Оценка *in vitro* активности биспецифических молекул анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 scFv-Fab-Fc типа, taFv-Fc типа и taFv (инвертированный)-Fc типа

11)-2-1 Получение клеток-мишеней

U266B1, полученные так же, как в примере 8)-1, используют в качестве клеток-мишеней.

11)-2-2 Получение эффекторных клеток

Коммерчески доступные замороженные PBMC человека (Cellular Technology Limited), полученные по методике примера 8)-2, используют в качестве эффекторных клеток.

11)-2-3 Анализ цитотоксичности

Клетки-мишени, полученные в примере 11)-2-1, высевают на 96-луночный микропланшет с U-образным дном при 50 мкл/лунку. Туда добавляют биспецифические молекулы анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 различных форматов, полученные в примере 10 и доведенные до различных уровней концентрации, в количестве 50 мкл/лунку, эффекторные клетки, полученные в примере 11)-1-2, добавляют по 100 мкл/лунку, центрифугируют при комнатной температуре и 1000 об/мин в течение 1 минуты, и затем инкубируют при 37°C в присутствии 5% CO₂ в течение 20-24 часов. Супернатант (50 мкл) собирают на LumaPlate (PerkinElmer), сушат при 50°C в течение примерно 2 часов, и затем анализируют с использованием планшет-ридера (TopCount, PerkinElmer). Тест проводят трижды, и скорость лизиса клеток определяют в соответствии со следующим уравнением.

$$\text{Скорость лизиса клеток (\%)} = (A - B) / (C - B) \times 100$$

А: количество лунок для проб

В: Среднее фоновое значение (лунки без добавления антител) (n=3).

Когда добавляют антитело, добавляют 50 мкл среды для анализа. Остальные процедуры такие же, как и для лунок с образцами.

С: среднее значение максимального высвобождения (лунки, в которых клетки-мишени

лизируют поверхностно-активным веществом) (n=3).

Когда добавляют антитело, добавляют 50 мкл среды для анализа. Добавляют поверхностно-активное вещество в количестве 100 мкл, фракцию 50 мкл переносят в LumaPlate, как и в случае лунок для образцов, после чего проводят анализы. Как показано на фиг. 7В, тип taFv-Fc проявляет цитотоксичность. Результаты расчетов EC₅₀, полученные с использованием уравнения четырехпараметрической логистической кривой аналитического программного обеспечения (Sigmaplot, версия 12.0), показаны в таблице 6. «Не применимо (NA)» означает, что невозможно выполнить подбор кривой, поскольку коэффициент корреляции (R) не рассчитывался. По сравнению с taFv-гетеродимером Fc типа, scFv-Fab-гетеродимер Fc типа и taFv (инвертированный)-гетеродимер Fc типа демонстрируют более низкую активность.

[Таблица 6]

	Формат	Наименование	EC ₅₀ (нМ)
1	scFv-Fab-гетеродимер Fc	NYF-0003	NA*
2	taFv-гетеродимер Fc	NYF-0010	0,13
3	taFv (инвертированный)-гетеродимер Fc	NYF-0004	0,88
			*NA=не применимо

(Пример 12) Получение различных Fc-конъюгированных биспецифических молекул анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 посредством мутагенеза и модификации формата NYF-0061

12)-1 Получение различных Fc-конъюгированных векторов экспрессии биспецифических молекул анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 посредством мутагенеза и модификации формата NYF-0061

Для улучшения физических свойств конструируют мутанты NYF-0061 и получают векторы, составляющие молекулы, описанные ниже.

Мутацию вводят в последовательность СЗЕ-7085 вектора p_NYF-0061-НС2, содержащую нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность NYF-0061, и полученный результат обозначают как «p_NYZ-0038-НС2».

Мутацию вводят в последовательность NYA-2061 и последовательность СЗЕ-7085 вектора p_NYF-0061-НС2, содержащую нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность NYF-0061, и полученные результаты обозначают как «p_NYZ-0082-НС2» и «p_NYZ-0083-НС2», соответственно.

Нуклеотидную последовательность p_NYZ-0038-НС2 повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYZ-0038-НС2 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 152 из перечня последовательностей (фиг. 148).

Нуклеотидную последовательность p_NYZ-0082-НС2 повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYZ-0082-НС2 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 153 из перечня последовательностей (фиг. 149).

Нуклеотидную последовательность p_NYZ-0083-НС2 повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYZ-0083-НС2 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 154 из перечня последовательностей (фиг. 150).

На основе приведенных выше нуклеотидных последовательностей идентифицируют аминокислотные последовательности кодируемых ими полноразмерных NYZ-0038-

HC2, NYZ-0082-HC2 и NYZ-0083-HC2.

Аминокислотная последовательность полноразмерного NYZ-0038-HC2 представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:155 из перечня последовательностей (фиг. 151). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-511 составляют NYA-2061-C3E-7096 taFv, аминокислоты 512-513 составляют линкер, и аминокислоты 514-745 составляют HC2.

Аминокислотная последовательность полноразмерного NYZ-0082-HC2 представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:156 из перечня последовательностей (фиг. 152). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-516 составляют NYA-3061-C3E-7096 taFv, аминокислоты 517-518 составляют линкер, и аминокислоты 519-750 составляют HC2.

Аминокислотная последовательность полноразмерного NYZ-0083-HC2 представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:157 из перечня последовательностей (фиг. 153). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-516 составляют NYA-3061-C3E-7097 taFv, аминокислоты 517-518 составляют линкер, и аминокислоты 519-750 составляют HC2.

Для изучения модификации формата NYF-0061 в scFv-Fab-гетеродимере Fc типа конструируют векторы, составляющие молекулы, описанные ниже.

Вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагменты ДНК, кодирующие аминокислотную последовательность, включенную в полипептид, содержащий (i) вариабельную область тяжелой цепи C3E-7085, (ii) CH1 область, полученную из IgG человека, и (iii) Fc область содержащую мутацию для снижения эффекторных функций и образования гетерополимера, интегрированные в указанном порядке в карбоксильный конец NYA-3061, получают и обозначают как «p_NYZ-1010-HC2». Кроме того, получают вектор экспрессии для клеток млекопитающих, содержащий фрагмент ДНК, кодирующий аминокислотную последовательность, включенную в полипептид, содержащий CL область, полученную из IgG человека, добавленную к карбоксильному концу вариабельной области легкой цепи C3E-7085, и обозначают как «p_C3E-7085-LC».

Нуклеотидную последовательность p_NYZ-1010-HC2 повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного NYZ-1010-HC2 представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 158 из перечня последовательностей (фиг. 154).

Нуклеотидную последовательность p_C3E-7085-LC повторно анализируют, и обнаруживают, что нуклеотидная последовательность полноразмерного C3E-7085-LC представляет собой нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:159 из перечня последовательностей (фиг. 155).

На основе приведенных выше нуклеотидных последовательностей идентифицируют аминокислотные последовательности кодируемых ими полноразмерных NYZ-1010-HC2 и C3E-7085-LC.

Аминокислотная последовательность полноразмерного NYZ-1010-HC2 представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:160 из перечня последовательностей (фиг. 156). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-19 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-271 составляют NYA-3061, аминокислоты 272-276 составляют линкер, и аминокислоты 277-

394 составляют вариабельную область тяжелой цепи СЗЕ-7085. Кроме того, аминокислоты 395-724 составляют константную область.

Аминокислотная последовательность полноразмерного СЗЕ-7085-LC представляет собой аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:161 из перечня последовательностей (фиг. 157). В такой аминокислотной последовательности, аминокислоты 1-20 составляют сигнальную последовательность, аминокислоты 21-127 составляют вариабельную область, и аминокислоты 128-233 составляют константную область. Кроме того, аминокислоты 46-53 составляют CDRL1 (SEQ ID NO:144 (фиг. 142)), аминокислоты 71-73 составляют CDRL2 (SEQ ID NO:145 (фиг. 142)), и аминокислоты 110-117 составляют CDRL3 (SEQ ID NO:146 (фиг. 142)).

12)-2 Экспрессия и очистка различных Fc-конъюгированных биспецифических молекул анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 посредством мутагенеза и модификации формата или NYF-0061

Таким же образом, как и в 7)-2-1, культуральный супернатант биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 taFv-гетеродимера типа Fc (NYZ-0038) получают с использованием p_NYZ-0038-HC2 и p_HC1. Аминокислотные последовательности, полученные с помощью экспрессии векторов, составляющих NYZ-0038, показаны в SEQ ID NO:155 из перечня последовательностей (фиг. 151) и SEQ ID NO:84 из перечня последовательностей (фиг. 85).

Супернатант культуры биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 taFv-гетеродимера Fc типа (NYZ-0082) получают с использованием p_NYZ-0082-HC2 и p_HC1. Аминокислотные последовательности, полученные с помощью экспрессии векторов, составляющих NYZ-0082, показаны в SEQ ID NO:156 из перечня последовательностей (фиг. 152) и SEQ ID NO:84 из перечня последовательностей (фиг. 85).

Супернатант культуры биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 taFv-гетеродимера типа Fc (NYZ-0083) получают с использованием p_NYZ-0083-HC2 и p_HC1. Аминокислотные последовательности, полученные посредством экспрессии векторов, составляющих NYZ-0083, показаны в SEQ ID NO:157 из перечня последовательностей (фиг. 153) и в SEQ ID NO:84 из перечня последовательностей (фиг. 85).

Супернатант культуры биспецифической молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 scFv-Fab-гетеродимера Fc типа (NYZ-1010) получают с использованием p_NYZ-1010-HC2, p_СЗЕ-7085-LC и p_HC1. Аминокислотные последовательности, полученные посредством экспрессии векторов, составляющих NYZ-1010, представлены в SEQ ID NO:160 из перечня последовательностей (фиг. 156), SEQ ID NO:161 из перечня последовательностей (фиг. 157) и SEQ ID NO:84 из перечня последовательностей (фиг. 85).

Полученные выше культуральные супернатанты очищают таким же образом, как в 7)-3. Образцы очищенного белка подвергают аналитической SEC, определяют степень очистки и концентрацию, а затем образцы подвергают различным видам оценки.

(Пример 13) Оценка аффинности связывания с HLA/NY-ESO с использованием Biacore

С использованием Biacore T200, различные Fc-конъюгированные биспецифические молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3 захватывают в качестве лигандов к иммобилизованному антителу против IgG человека (Fc), и антиген анализируют в качестве анализируемого вещества. В качестве антигена используют HLA/NY-ESO, полученный в 1)-1. Антитело против IgG (Fc) человека (набор для захвата антител человека, GE Healthcare) иммобилизуют на сенсорном чипе CM5 (GE Healthcare) в

соответствии с инструкциями к набору. Fc-конъюгированные биспецифические молекулы анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3, разведенные до 0,5 мкг/мл в HBS-EP+ (GE Healthcare) для оценки, приводят в контакт с ним при 10 мкл/мин в течение 60 секунд для иммобилизации. После этого образцы добавляют к анализируемым веществам HLA/NY-ESO, разведенным до различных уровней с помощью HBS-EP+, при скорости потока 30 мкл/мин в течение 120 секунд и анализируют диссоциацию в течение 600 секунд. Результаты расчетов, полученные с помощью такого анализа кинетики одиночного цикла, K_D , показаны в таблице 7. NYZ-0038, NYZ-0082, NYZ-0083 и NYZ-1010 сохраняют аффинность связывания, эквивалентную аффинности связывания NYF-0061.

[Таблица 7]

Имя клона	K_D (нМ)
NYF-0061	1,5
NYZ-0038	1,5
NYZ-0082	1,8
NYZ-0083	1,7
NYZ-1010	1,9

(Пример 14) Получение слитых T2-клеток лимфобластов человека с нокаутом CD3ε

Для нокаута CD3ε в геномной последовательности слитых T2-клеток лимфобластов человека (ATCC) методом CRISPR, плазмиду экспрессии Cas9 (GE Healthcare) и плазмиду экспрессии енРНК вводят с помощью электропорации (LONZA). После этого проводят клонирование клеток путем ограниченного разведения. Клетки, в которых делеция фрагмента гена-мишени из введенных клеток и экспрессия гена CD3ε не наблюдается в результате анализа генома и ОТ-ПЦР анализа общей РНК, соответственно, подвергают последующим экспериментам.

(Пример 15) Анализ распознавания аминокислоты в пептиде NY-ESO Fc-конъюгированной биспецифической молекулы анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3

Концентрацию T2-клеток с нокаутом CD3ε, полученных в примере 14, доводят до адекватного уровня в среде AIM-V (Thermo Fisher Scientific), содержащей 20% FBS, пептид NY-ESO (SEQ ID NO:1), пептиды NY-ESO с точечными мутациями 1F, 2M, 3A, 4A, 5A, 6L, 7F, 8A и 9A (SEQ ID NO:121 (фиг. 122), 122 (фиг. 123), 123 (фиг. 124), 124 (фиг. 125), 125 (фиг. 126), 126 (фиг. 127), 127 (фиг. 128), 128 (фиг. 129) и 129 (фиг. 130)) и пептид gp100 (SEQ ID NO:130 (фиг. 131)) (Sigma Genosys) добавляют так же, как в примере 5, клетки, окрашенные с использованием набора LIVE/DEAD Fixable Dead Cell Stain Kit (Thermo Fisher Scientific), делят на две группы, клетки в PBS, содержащем 5% FBS, высевая на 96-луночный микропланшет с U-образным дном в количестве 10^5 клеток/лунку, и планшет подвергают центрифугированию с последующим удалением надосадочной жидкости. Различные Fc-конъюгированные биспецифические молекулы анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3, полученные в примере 12 и разведенные до 100 нМ с помощью PBS, содержащего 5% FBS, добавляют по 25 мкл/лунку к одной из двух групп, и полученный продукт выдерживают при 4°C в течение 30 минут. Клетки промывают 2 раза в PBS, содержащем 5% FBS, добавляют PE-конъюгированный F(ab')₂ фрагмент против IgG человека (Jackson Immuno Research Laboratories), разведенный PBS, содержащим 5% FBS, по 25 мкл/лунку, и полученный продукт выдерживают при 4°C в течение 30 минут. Клетки промывают 2 раза в PBS, содержащем 5% FBS, иммобилизуют Mildform 10 N (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) в течение ночи и ресуспендируют в PBS, содержащем 5% FBS. Для стандартизации по количеству комплекса HLA/пептид добавляют HLA-A2-антитело BB7.2-Alexa Fluor 488, разведенное

до 10 мкг/мл в PBS, содержащем 5% FBS, или IgG2b-Alexa Fluor 488 мыши (BioRAD) при 25 мкл/лунку, и полученную смесь выдерживают при 4°C в течение 30 минут. Клетки промывают 2 раза в PBS, содержащем 5% FBS, иммобилизуют Mildform 10 N (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) в течение ночи и ресуспендируют в PBS, содержащем 5% FBS. Суспензии клеток подвергают обнаружению с использованием проточного цитометра (CantoII, Becton Dickinson). Анализ данных проводят с использованием Flowjo (Treestar) и измеряют среднюю геометрическую интенсивность флуоресценции (gMFI) PE или Alexa Fluor 488 в T2-клетках с нокаутом CD3e, из которых удаляют мертвые клетки. Стандартизированный gMFI, показывающий аффинность связывания каждой Fc-конъюгированной биспецифической молекулы анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3, стандартизированной по количеству комплекса HLA/пептид на T2-клетках с нокаутом CD3e, определяют в соответствии со следующим уравнением.

Стандартизированная $gMFI = (A/B) \times ((C/D)/(E/F))$

A/B=относительная gMFI

A: gMFI PE в T2-клетках с нокаутом CD3e, дополненных ДМСО или пептидом в присутствии антитела

B: gMFI PE в T2-клетках с нокаутом CD3e, дополненных ДМСО или пептидом.

(C/D)/(E/F)=скорректированное количество комплекса HLA/пептид в T2-клетках с нокаутом CD3e, дополненных ДМСО или пептидом.

C: gMFI Alexa488 в T2-клетках с нокаутом по CD3e, дополненных ДМСО или пептидом в присутствии антитела к HLA-A2.

D: gMFI Alexa488 в T2-клетках с нокаутом по CD3e, дополненных ДМСО или пептидом в присутствии антитела IgG2b мыши.

E: gMFI Alexa488 в T2-клетках с нокаутом CD3e, дополненных ДМСО, содержащим антитело HLA-A2.

F: gMFI Alexa488 в T2-клетках с нокаутом CD3e, дополненных ДМСО, содержащим антитело IgG2b мыши.

Как показано на фиг. 158A, Fc-конъюгированные биспецифические молекулы анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3; т.е. NYZ-0038, NYZ-0082, NYZ-0083 и NYZ-1010

демонстрируют аффинность связывания с T2-клетками с нокаутом CD3e, дополненными пептидами, содержащими точечные мутации, введенные в аминокислоты 1, 4, 5 и 7, которые имели была снижены до четверти аффинности связывания для пептида NY-ESO дикого типа или меньше. Это указывает на то, что такие конструкции хорошо распознают аминокислоты 1, 4, 5 и 7 пептида NY-ESO.

(Пример 16) Оценка антигенсвязывающей специфичности Fc-конъюгированных биспецифических молекул анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3

Таким же образом, как и в примере 6), 9-mer пептид, показанный на фиг. 2A, проявляет идентичность последовательности пептида NY-ESO: SLLMWITQC (SEQ ID NO:1) в аминокислотах 1, 4 и 5, которые, как показано, хорошо распознаются четырьмя типами антител, выбирают в качестве гомологичного пептида и оценивают специфичность связывания с ним. Концентрацию T2-клеток с нокаутом CD3e доводят до адекватного уровня в среде AIM-V (Thermo Fisher Scientific), содержащей 20% FBS, раствор пептида NY-ESO (SEQ ID NO:1), гомологичные пептиды DOLPP1, IL20RB, PRKD2, CD163 и P2RY8 (SEQ ID NO:131 (фиг. 132), SEQ ID NO:132 (фиг. 133), SEQ ID NO:133 (фиг. 134), SEQ ID NO:134 (фиг. 135) и SEQ ID NO:135 (фиг. 136)), или пептид gp100 (SEQ ID NO:130 (фиг. 131)) (Sigma Genosys), растворенный до 5 мМ в ДМСО, добавляют для получения конечной концентрации 50 мкМ или ДМСО в количестве 1/100, и аффинность связывания антител оценивают таким же образом, как в примере

15. Стандартизированную gMFI, указывающую аффинность связывания каждой Fc-конъюгированной биспецифической молекулы анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3, стандартизированной по количеству комплекса HLA/пептид на T2-клетках с нокаутом CD3e, определяют в соответствии со следующим уравнением.

5 Стандартизированная $gMFI = (A/B) \times ((C/D)/(E/F))$

A: gMFI PE в T2-клетках с нокаутом CD3e, дополненных ДМСО или пептидом в присутствии антитела

B: gMFI PE в T2-клетках с нокаутом CD3e, дополненных ДМСО или пептидом.

10 $(C/D)/(E/F)$ = скорректированное количество комплекса HLA/пептид в T2-клетках с нокаутом CD3e, дополненных ДМСО или пептидом.

C: gMFI Alexa488 в T2-клетках с нокаутом по CD3e, дополненных ДМСО или пептидом в присутствии HLA-A2 антитела.

D: gMFI Alexa488 в T2-клетках с нокаутом CD3e, дополненных ДМСО или пептидом, содержащим антитело IgG2b мыши.

15 E: gMFI Alexa488 в T2-клетках с нокаутом CD3e, дополненных ДМСО, содержащим HLA-A2 антитело.

F: gMFI Alexa488 в T2-клетках с нокаутом CD3e, дополненных ДМСО, содержащим антитело IgG2b мыши.

20 Как показано на фиг. 158B, ни одна из Fc-конъюгированных биспецифических молекул анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3; т.е. NYZ-0038, NYZ-0082, NYZ-0083 и NYZ-1010 не связывается с клетками, дополненными гомологичными пептидами, и эти молекулы демонстрируют очень высокую специфичность.

(Пример 17) Оценка цитотоксичности Fc-конъюгированных биспецифических молекул анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3

25 17)-1 Получение клеток-мишеней

Таким же образом, как в примере 8)-1, суспензии эндогенных клеток, экспрессирующих NY-ESO человека (U266B1 и NCI-H1703), и клеток, не экспрессирующих эндогенный NY-ESO человека (AGS и CFPAC-1), получают и используют в качестве клеток-мишеней.

30 17)-2 Получение эффекторных клеток

Таким же образом, как в примере 8)-2, получают суспензию коммерчески доступных замороженных РВМС человека (Cellular Technology Limited) и используют в качестве эффекторных клеток.

17)-3 Анализ цитотоксичности

35 Клетки-мишени, полученные в примере 17)-1, высевают на 96-луночный микропланшет с U-образным дном при 50 мкл/лунку. Туда добавляют различные Fc-конъюгированные биспецифические молекулы анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3, полученные в примере 12 и доведенные до различных уровней концентрации, в количестве 50 мкл на лунку, туда добавляют эффекторные клетки, полученные в примере 40 17)-2, по 100 мкл/лунку, центрифугируют при комнатной температуре и 1000 об/мин в течение 1 минуты, и затем инкубируют при 37°C в присутствии 5% CO₂ в течение 20-24 часов. Супернатант (50 мкл) собирают на LumaPlate (PerkinElmer), сушат при 50°C в течение примерно 2 часов, и затем анализируют с использованием планшетного ридера (TopCount, PerkinElmer). Тест проводят трижды, и скорость лизиса клеток определяют 45 в соответствии со следующим уравнением.

Скорость лизиса клеток (%) = $(A - B)/(C - B) \times 100$

A: количество лунок для проб

B: Среднее фоновое значение (лунок без добавления антител) (n=3).

Когда добавляют антитело, добавляют 50 мкл среды для анализа. Остальные процедуры такие же, как и для лунок с образцами.

С: среднее значение максимального высвобождения (лунки, в которых клетки-мишени лизируют поверхностно-активным веществом) ($n=3$).

5 Когда добавляют антитело, добавляют 50 мкл среды для анализа. Добавляют поверхностно-активное вещество в количестве 100 мкл, фракцию 50 мкл переносят в LumaPlate, как и в случае лунок для образцов, после чего проводят анализы.

Как показано на фиг. 159А - фиг. 159D, различные биспецифические молекулы анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 демонстрируют цитотоксичность в отношении эндогенных
10 клеток, экспрессирующих NY-ESO человека (U266B1 и NCI-H1703). Результаты расчетов EC_{50} , полученные с использованием уравнения четырехпараметрической логистической кривой аналитического программного обеспечения (Sigmaplot, версия 12.0) для клеток U266B1, показаны в таблице 8, и результаты для клеток NCI-H1703 показаны в таблице 9. Как показано на фиг. 159Е - фиг. 159Н, наоборот, цитотоксичность не наблюдается
15 на эндогенных клетках, не экспрессирующих NY-ESO человека (AGS и CFPAC-1).

[Таблица 8]

	Наименование	EC_{50} (нМ)
1	NYZ-0038	1,01
2	NYZ-0082	0,45
3	NYZ-0083	0,25
4	NYZ-1010	0,96

[Таблица 9]

	Наименование	EC_{50} (нМ)
1	NYZ-0038	0,61
2	NYZ-0082	1,00
3	NYZ-0083	0,71
4	NYZ-1010	2,56

(Пример 18) Оценка *in vivo* активности Fc-конъюгированных биспецифических молекул анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 в PBMC-трансфицированных моделях человека
30

Линии клеток плоскоклеточного рака легкого человека NCI-H1703 (ATCC) доводят до 6×10^7 клеток/мл в PBS, содержащем 50% Matrigel (Corning), и 0,1 мл этого раствора вводят подкожно мышам NOG (самки, в возрасте 6-7 недель) (0 день). На 4 день, PBMC
35 человека доводят до $3,75 \times 10^7$ - 5×10^7 клеток/мл в PBS и 0,2 мл этого соединения вводят внутривенно. Приблизительно через 1 неделю после этого (6 день - 7 день) начинают измерение большого диаметра (мм) и малого диаметра (мм) опухоли, измерение проводят с помощью электронного цифрового штангенциркуля по прошествии времени, и оценочный объем опухоли рассчитывают в соответствии с приведенным ниже
40 уравнением.

Оценочный объем опухоли (mm^3) = средний оценочный объем опухоли среди индивидуумов.

Оценочный объем опухоли у человека = $\frac{\text{большой диаметр} \times [\text{малый диаметр}]^2}{2}$

На 14 день мышей делят на группы, каждая из которых состоит из 5 или 6 мышей в зависимости от объема опухоли, и внутривенно вводят различные биспецифические молекулы анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 (NYZ-1010 в дозе 1 мг/кг, NYZ-1010 в дозе 1,2 мг/кг для сравнения при одинаковой молекулярной массе). Введение проводят на
45

14 и 21 день. Противоопухолевые эффекты наблюдают в группах лечения, которым вводят различные биспецифические молекулы анти-HLA-A2/NY-ESO-анти-CD3 (фиг. 160A - фиг. 160D). Ингибирование роста опухоли (%) с 28 дня по 29 день рассчитывают в соответствии со следующим уравнением, и оно показано в таблице 10.

- 5 Ингибирование роста опухоли (%) = $100 - \left(\frac{\text{оценочный объем опухоли в группе лечения}}{\text{оценочный объем опухоли в контрольной группе}} \times 100 \right)$
[Таблица 10]

	Наименование	Ингибирование роста опухоли (%)
10 1	NYZ-0038	100,0
2	NYZ-0082	100,0
3	NYZ-0083	99,8
4	NYZ-1010	99,9

(Пример 19) Сравнение физико-химических свойств различных Fc-конъюгированных биспецифических молекул анти-HLA/NY-ESO-анти-CD3

- 15 19)-1 Оценка обработки кислотой

NYF-0016 и различные трансплантированные CDR-мутанты NYA-1143 (NYF-0044, NYF-0045, NYF-0047, NYF-0048, NYF-0060 и NYF-0061), полученные в 7)-2-1, концентрируют центрифугированием с использованием Amicon (Millipore), буфер заменяют 25 мМ ацетатом натрия, 5% сорбитом (pH 5,5) и доводят концентрацию до 15 мг/мл (NYF-0016 при 10 мг/мл). Затем образцы подвергают диализу с использованием Xpress Micro Dialyzer (Scienova) против 100 мМ ацетата натрия (pH 3,5) или 25 мМ ацетата натрия, 5% сорбита (pH 5,5) в качестве контроля, образцы собирают и выдерживают при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем уровни pH образцов доводят до 5,0 с использованием 500 мМ Tris-HCl (pH 9,0). Образцы анализируют с помощью эксклюзионной хроматографии (SEC) с использованием ACQUITY UPLC BEH200 SEC 1,7 мкм 4,6*150 мм (Waters). В качестве подвижной фазы используют 0,2 М Ki/200 мМ KCl/pH 7,0, и анализ проводят при скорости потока 0,2 мл/мин (длина волны обнаружения: 280 нм). Пиковое содержание (%) полимеров, содержащихся в образцах, анализируют и рассчитывают способом процента площади. Результаты представлены на фиг. 162. В результате обработки кислотой, содержание полимера в NYF-0016 увеличивается до 96%. Напротив, в различных привитых мутантах NYA-1143 CDR количество образующегося полимера при кислотной обработке уменьшается. В частности, в NYF-0047, NYF-0048, NYF-0060 и NYF-0061 количество образующегося полимера при обработке кислотой снижается до 1% или меньше. Это свидетельствует о значительном улучшении кислотостойкости.

19)-2 Оценка стабильности раствора

NYF-0061, полученный в 7)-2-1, и NYZ-0038, NYZ-0082, NYZ-0083 и NYZ-1010, полученный в 12)-2, концентрируют центрифугированием с использованием Amicon Ultra-4 (Millipore), буфер заменяют 25 мМ гистидином, 5% сорбитом (pH 6,0), туда добавляют 25 мМ гистидина и 5% сорбит (pH 6,0), и концентрацию образца доводят до 25 мг/мл для приготовления оценочных образцов. Сначала, высокомолекулярные соединения (HMWS) каждого оценочного образца определяют способом процента площади с помощью эксклюзионной хроматографии с использованием AdvanceBio SEC 300A 2,7 мкм 4,6*300 мм (Agilent). В качестве подвижной фазы используют 0,2 М Ki/200 мМ KCl/pH 7,0, и анализ проводят при скорости потока 0,2 мл/мин (длина волны обнаружения: 280 нм). Испытание стабильности раствора каждого образца проводят путем хранения при 25°C в течение 6 дней (NYF-0061: 7 дней), эксклюзионной хроматографией в условиях, описанных выше, и вычислением HMWS (%) каждого

образца способом процента площади. Результаты показаны в таблице 11. HMWS (%) NYF-0061 увеличивается приблизительно до 10,6% по мере истечения времени хранения. Напротив, увеличение HMWS (%) NYZ-0038, NYZ-0082, NYZ-0083 и NYZ-1010 составляет приблизительно 2% или меньше. Это показывает, что стабильность растворов NYZ-0038, NYZ-0082, NYZ-0083 и NYZ-1010 выше, чем у NYF-0061.

[Таблица 11]

Наименование клона	ВМС (%)
NYF-0061	10,6
NYZ-0038	2,1
NYZ-0082	1,7
NYZ-0083	1,9
NYZ-1010	0,8

(Пример 20) Получение анти-HLA/NY-ESO scFv

20)-1 Конструирование вектора экспрессии анти-HLA/NY-ESO scFv

Конструируют scFv конструкции антител, которые могут иметь высокую аффинность связывания с HLA-A2/NY-ESO-1; т.е., mAb24955N, mAb24956N, mAb28075P, mAb28105P, mAb28113P и mAb29822P2 (WO2021/003357), и scFv mAb24955N обозначают как NYC-0005, scFv mAb24956N обозначают как NYC-0006, scFv mAb28075P обозначают как NYC-0007, scFv mAb28105P обозначают как NYC-0008, scFv mAb28113P обозначают как NYC-0009 и scFv mAb29822P2 обозначают как NYC-0010.

Кроме того, конструируют векторы экспрессии scFv для NYC-0005, NYC-0006, NYC-0007, NYC-0008, NYC-0009 и NYC-0010, каждый из которых содержит pcDNA3.4 (ThermoFisher Scientific) в качестве скелета в клетках млекопитающих. Для того чтобы сравнить уровни экспрессии одних и тех же векторных скелетов и форматов в клетках млекопитающих, кроме того, конструируют векторы экспрессии scFv для NYA-2047, NYA-2061 и NYA-3061 в клетках млекопитающих.

Нуклеотидные последовательности сконструированных векторов экспрессии scFv повторно анализируют, и нуклеотидные последовательности полноразмерных NYA-2047, NYA-2061, NYA-3061, NYC-0005, NYC-0006, NYC-0007, NYC-0008, NYC-0009 и NYC-0010 оказались нуклеотидными последовательностями, показанными в SEQ ID NO:43 (фиг. 50), SEQ ID NO:46 (фиг. 53), SEQ ID NO:163 (фиг. 164), SEQ ID NO:165 (фиг. 166), SEQ ID NO:167 (фиг. 168), SEQ ID NO:169 (фиг. 170), SEQ ID NO:171 (фиг. 172), SEQ ID NO:173 (фиг. 174) и SEQ ID NO:175 (фиг. 176) из перечня последовательностей. На основе нуклеотидных последовательностей, указанных выше, аминокислотные последовательности, кодируемые ими, являются следующими: аминокислотная последовательность полноразмерного NYA-2047 показана в SEQ ID NO:50 (фиг. 57); аминокислотная последовательность полноразмерного NYA-2061 показана в SEQ ID NO:53 (фиг. 60); аминокислотная последовательность полноразмерного NYA-3061 показана в SEQ ID NO:164 (фиг. 165); аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0005 показана в SEQ ID NO:166 (фиг. 167); аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0006 показана в SEQ ID NO:168 (фиг. 169); аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0007 показана в SEQ ID NO:170 (фиг. 171); аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0008 показана в SEQ ID NO:172 (фиг. 173); аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0009 показана в SEQ ID NO:174 (фиг. 175); и аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0010 показана в SEQ ID NO:176 (фиг. 177).

20)-2 Экспрессия и очистка анти-HLA/NY-ESO scFv

Культивирование и трансфекцию гена в клетках Expi293F (ThermoFisher Scientific)

проводят таким же образом, как описано в 1)-5-2. Для оценки количества продуцирования, клетки подвергают встряхиванию культуры в инкубаторе при 37°C в присутствии 8% CO₂ при 135 об/мин в течение 4 дней после введения гена, культуральный супернатант фильтруют через 0,2 мкм фильтр (ThermoFisher Scientific), и получают культуральный супернатант scFv анти-HLA/NY-ESO. Очистку проводят с использованием Ni Sepharose excel (Cytiva), элюат подвергают аналитической эксклюзионной хроматографии (SEC) и определяют концентрацию. В таблице 12 показаны объемы продуцирования. Количество продуцирования NYA-2047, NYA-2061 и NYA-3061, определенное с использованием Ni Sepharose excel, относительно 1 л культурального супернатанта в очищенном элюате, выше, чем у NYC-0005, NYC-0006, NYC-0007, NYC-0008, NYC-0009 и NYC-0010.

[Таблица 12]

Наименование клона	Количество продуцирования на 1 литр (мг)
NYA-2047	53,3
NYA-2061	45,7
NYA-3061	52,5
NYC-0005	2,5
NYC-0006	1,1
NYC-0007	10,8
NYC-0008	0,5
NYC-0009	2,4
NYC-0010	1,8

Элюат каждого scFv, полученного с использованием Ni Sepharose excel, концентрируют и очищают через колонку для гель-фильтрации (Superdex 200 Increase, Cytiva), уравновешенную 25 мМ гистидином, 300 мМ NaCl, 5% сорбитолом (pH 5,5). Образцы очищенного белка подвергают аналитической SEC, определяют степень очистки и концентрацию, и затем образцы подвергают различным видам оценки.

(Пример 21) Экспрессия и очистка scFv-гетеродимера-Fc анти-HLA/NY-ESO

21)-1 Конструирование вектора экспрессии scFv-гетеродимер-Fc анти-HLA/NY-ESO

Для сравнения продуктивности, полученной в результате различных форматов, вектор экспрессии конструируют путем превращения формата scFv анти-HLA/NY-ESO в слитый тип Fc. В качестве гетеродимерных Fc последовательностей (далее обозначенных как HC-h и HC-k), используют те, о которых сообщается в Nat. Biotechnol., Jul 1998, 16 (7), 677-81.

Конструируют конструкции антител scFv-гетеродимер-Fc, которые могут обладать высокой аффинностью связывания с HLA-A2/NY-ESO-1; т.е. mAb24955N, mAb24956N, mAb28075P, mAb28105P, mAb28113P и mAb29822P2 (WO 2021/003357), и scFv-гетеродимер-Fc mAb24955N обозначают как NYC-0011, scFv-гетеродимер-Fc mAb24956N обозначают как NYC-0012, scFv-гетеродимер-Fc mAb28075P обозначают как NYC-0013, scFv-гетеродимер-Fc mAb28105P обозначают как NYC-0014, scFv-гетеродимер-Fc mAb28113P обозначают как NYC-0015 и scFv-гетеродимер-Fc mAb29822P2 обозначают как NYC-0016. Также, scFv-гетеродимер-Fc NYA-2047 обозначают как NYD-2047, scFv-гетеродимер-Fc NYA-2061 обозначают как NYD-2061 и scFv-гетеродимер-Fc NYA-3061 обозначают как NYD-3061.

Конструируют векторы экспрессии для HC-h, NYC-0011-HC-k, NYC-0012-HC-k, NYC-0013-HC-k, NYC-0014-HC-k, NYC-0015-HC-k и NYC-0016-HC-k, каждый из которых содержит pcDNA3.3 или pcDNA3.4 (ThermoFisher Scientific) в качестве скелета в клетках млекопитающих. Кроме того, векторы экспрессии NYD-2047-HC-k, NYD-2061-HC-k и

NYD-3061-НС-к в клетках млекопитающих конструируют для сравнения уровней экспрессии в клетках млекопитающих с одинаковыми скелетами и форматами векторов.

Нуклеотидные последовательности сконструированных векторов экспрессии scFv-гетеродимера-Fc, и нуклеотидные последовательности полноразмерных НС-h, NYD-2047-НС-к, NYD-2061-НС-к, NYD-3061-НС-к, NYC-0011-НС-к, NYC-0012-НС-к, NYC-0013-НС-к, NYC-0014-НС-к, NYC-0015-НС-к и NYC-0016-НС-к представляют собой нуклеотидные последовательности, показанные в SEQ ID NO:177 (фиг. 178), SEQ ID NO:179 (фиг. 180), SEQ ID NO:181 (фиг. 182), SEQ ID NO:183 (фиг. 184), SEQ ID NO:185 (фиг. 186), SEQ ID NO:187 (фиг. 188), SEQ ID NO:189 (фиг. 190), SEQ ID NO:191 (фиг. 192), SEQ ID NO:193 (фиг. 194) и SEQ ID NO:195 (фиг. 196) из перечня последовательностей. На основе нуклеотидных последовательностей, указанных выше, кодируемые ими полноразмерные аминокислотные последовательности являются следующими: аминокислотная последовательность всего НС-h показана в SEQ ID NO: 178 (фиг. 179); аминокислотная последовательность полноразмерного NYD-2047-НС-к показана в SEQ ID NO:180 (фиг. 181); аминокислотная последовательность полноразмерного NYD-2061-НС-к показана в SEQ ID NO:182 (фиг. 183); аминокислотная последовательность полноразмерного NYD-3061-НС-к показана в SEQ ID NO:184 (фиг. 185); аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0011-НС-к показана в SEQ ID NO:186 (фиг. 187); аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0012-НС-к показана в SEQ ID NO:188 (фиг. 189); аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0013-НС-к показана в SEQ ID NO:190 (фиг. 191); аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0014-НС-к показана в SEQ ID NO:192 (фиг. 193); аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0015-НС-к показана в SEQ ID NO:194 (фиг. 195); и аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0016-НС-к показана в SEQ ID NO:196 (фиг. 197).

21)-2 Экспрессия и очистка scFv-гетеродимера-Fc анти-HLA/NY-ESO

Культивирование и введение гена в клетки Expi293F (ThermoFisher Scientific) проводят таким же образом, как описано в 1)-5-2. Плазмиды, использованные для получения клонов, показаны в таблице 13 ниже.

[Таблица 13]

Наименование клона	НС-к	НС-h
NYD-2047	NYD-2047-НС-к	НС-h
NYD-2061	NYD-2061-НС-к	НС-h
NYD-3061	NYD-3061-НС-к	НС-h
NYC-0011	NYC-0011-НС-к	НС-h
NYC-0012	NYC-0012-НС-к	НС-h
NYC-0013	NYC-0013-НС-к	НС-h
NYC-0014	NYC-0014-НС-к	НС-h
NYC-0015	NYC-0015-НС-к	НС-h
NYC-0016	NYC-0016-НС-к	НС-h

Для оценки количества продуцирования, клетки подвергают встряхиванию культуры в инкубаторе при 37°C в присутствии 8% CO₂ при 135 об/мин в течение 4 дней после введения гена, культуральный супернатант фильтруют через 0,2 мкм фильтр (ThermoFisher Scientific), и получают культуральный супернатант scFv-гетеродимера-Fc анти-HLA/NY-ESO. Для очистки, культуральный супернатант наносят на смолу MabSelectSuRe (Cytiva), уравновешенную PBS (pH 7,4), чтобы позволить scFv-гетеродимеру-Fc-мишени анти-HLA/NY-ESO адсорбироваться на нем. После того как

не адсорбированные компоненты удаляют с помощью PBS, адсорбированные компоненты элюируют с помощью ацетатного буфера, элюат нейтрализуют с помощью Tris буфера и элюат подвергают аналитической эксклюзионной хроматографии (SEC) для определения чистоты и концентрации. В таблице 14 показано количество продуцирования относительно 1 литра культурального супернатанта. Количество продуцирования NYA-2047, NYA-2061 и NYA-3061, определенное с использованием смолы MabSelectSuRe, на 1 л культурального супернатанта в очищенном элюате выше, чем у NYC-0011, NYC-0012, NYC-0013, NYC-0014, NYC-0015 и NYC-0016.

[Таблица 14]

Наименование клона	Количество продуцирования на 1 литр (мг)
NYD-2047	93,3
NYD-2061	112,2
NYD-3061	127,5
NYC-0011	17,2
NYC-0012	4,2
NYC-0013	54,1
NYC-0014	1,8
NYC-0015	12,2
NYC-0016	16,6

Элюат каждого scFv-гетеродимера-Fc, полученного с использованием смолы MabSelectSuRe, концентрируют и очищают на колонке для гель-фильтрации (Superdex 200 Increase, Cytiva), уравновешенной 25 mM гистидином, 300 mM NaCl, 5% сорбитолом (pH 5,5). Образцы очищенного белка подвергают аналитической эксклюзионной хроматографии (SEC), и в качестве образцов используют NYD-2047, NYD-2061, NYD-3061, NYC-0011, NYC-0013 и NYC-0015 с достаточной степенью чистоты и количествами, для оценки стабильности раствора. Мишень не была обнаружена в NYC-0016 в течение времени элюирования, установленного SEC. Таким образом, было определено, что мишень не экспрессируется в супернатанте культуры.

(Пример 22) Оценка стабильности раствора scFv-гетеродимера-Fc анти-HLA/NY-ESO NYD-2047, NYD-2061, NYD-3061, NYC-0011, NYC-0013 и NYC-0015, полученные в примере 21, концентрируют центрифугированием с использованием Amicon Ultra-4 (Millipore), буфер заменяют PBS, туда добавляют PBS, и концентрацию образца доводят до 5 мг/мл для приготовления образцов для оценки. Вначале HMWS (%) каждого оцениваемого образца определяют способом процента площади с помощью эксклюзионной хроматографии с использованием AdvanceBio SEC 300A 2,7 мкм 4,6×150 мм (Agilent). В качестве подвижной фазы используют 0,2 M Ki/200 mM KCl/pH 7,0, и анализ проводят при скорости потока 0,2 мл/мин (длина волны обнаружения: 280 нм). Испытание на ускоренное старение каждого образца проводят путем хранения при 40°C в течение 1 дня и 7 дней, эксклюзионной хроматографии в условиях, описанных выше, и расчета HMWS (%) каждого образца способом процента площади. На фиг. 163 показаны результаты, демонстрирующие изменения, происходящие в каждом образце при хранении при 40°C с течением времени.

HMWS (%) NYD-2047, NYD-2061 и NYD-3061 увеличивается до 8,7%, 8,1% и 4,4%, соответственно, по истечении времени хранения. Наоборот, HMWS (%) NYC-0011, NYC-0013 и NYC-0015 значительно увеличивается; 71,8%, 42,4% и 97,3%, соответственно, по истечении времени хранения.

Результаты показывают, что NYD-2047, NYD-2061 и NYD-3061 превосходят NYC-0011, NYC-0013 и NYC-0015 с точки зрения стабильности раствора. Кроме того, HMWS

(%) NYD-3061 является самым низким среди оценочных образцов. То есть NYD-3061 является превосходным с точки зрения стабильности раствора.

(Пример 23) Оценка аффинности связывания с HLA/NY-ESO с использованием Biacore NYC-0005, NYC-0007 и NYC-0008, эквивалентные scFv, составляющим анти-HLA/NY-ESO NYC-0011, NYC-0013 и NYC-0015, используют для оценки аффинности связывания с HLA/NY-ESO.

С использованием Biacore T200, анти-HLA/NY-ESO scFv захватывают в качестве лиганда к иммобилизованному анти-His антителу, и антиген анализируют в качестве анализируемого вещества. В качестве антигена используют HLA/NY-ESO, полученный в 1)-1. Анти-His антитело (набор His Capture, Cytiva) иммобилизуют на сенсорном чипе CM5 (Cytiva) в соответствии с инструкциями набора. Исследуемые конструкции scFv анти-HLA/NY-ESO, разведенные до 0,5 мкг/мл в HBS-EP+ (Cytiva), приводят в контакт с ним при 10 мкл/мин в течение 60 секунд для иммобилизации. После этого образцы добавляют к анализируемым веществам HLA/NY-ESO, разведенным до различных уровней с помощью HBS-EP+, при скорости потока 30 мкл/мин в течение 120 секунд, и анализируют диссоциацию в течение 600 секунд. Результаты расчетов, полученные с помощью такого анализа кинетики одного цикла, K_D , показаны в таблице 15.

Подтверждают, что NYC-0005, NYC-0007 и NYC-0008 будут связываться с HLA/NY-ESO в условиях, в которых аффинность связывания NYA-2047, используемого в качестве положительного контроля, с HLA/NY-ESO стабильно подтверждена.

[Таблица 15]

Наименование клона	K_D
NYC-0005	9,3 нМ
NYC-0007	1,0 мкМ
NYC-0008	7,9 нМ

Промышленная применимость

Биспецифическое антитело по настоящему изобретению можно использовать в качестве терапевтического или профилактического агента против рака и подобных.

Все публикации, патенты и заявки на патенты, цитируемые в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Свободный текст из перечня последовательностей

SEQ ID NO 1: аминокислотная последовательность пептида в NY-ESO (фиг. 8).

SEQ ID NO 2: аминокислотная последовательность пептида в MAGEC-1 (фиг. 9).

SEQ ID NO 3: праймер 1 для анализа последовательности scFv (фиг. 10).

SEQ ID NO 4: праймер 2 для анализа последовательности scFv (фиг. 11).

SEQ ID NO 5: нуклеотидная последовательность вариабельной области тяжелой цепи NYA-0001 (фиг. 12).

SEQ ID NO 6: аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи NYA-0001 (фиг. 13).

SEQ ID NO 7: нуклеотидная последовательность вариабельной области легкой цепи NYA-0001 (фиг. 14).

SEQ ID NO:8: аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи NYA-0001 (фиг. 15).

SEQ ID NO 9: нуклеотидная последовательность вариабельной области тяжелой цепи NYA-0060 (фиг. 16).

SEQ ID NO 10: аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи NYA-0060 (фиг. 17).

SEQ ID NO 11: нуклеотидная последовательность варибельной области легкой цепи NYA-0060 (фиг. 18).

SEQ ID NO 12: аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи NYA-0060 (фиг. 19).

5 SEQ ID NO 13: нуклеотидная последовательность варибельной области тяжелой цепи NYA-0068 (фиг. 20).

SEQ ID NO 14: аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи NYA-0068 (фиг. 21).

10 SEQ ID NO 15: нуклеотидная последовательность варибельной области легкой цепи NYA-0068 (фиг. 22).

SEQ ID NO 16: аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи NYA-0068 (фиг. 23).

SEQ ID NO 17: нуклеотидная последовательность варибельной области тяжелой цепи NYA-0082 (фиг. 24).

15 SEQ ID NO 18: аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи NYA-0082 (фиг. 25).

SEQ ID NO 19: нуклеотидная последовательность варибельной области легкой цепи NYA-0082 (фиг. 26).

20 SEQ ID NO 20: аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи NYA-0082 (фиг. 27).

SEQ ID NO 21: нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-1163 (фиг. 28).

SEQ ID NO 22: нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-2023 (фиг. 29).

SEQ ID NO 23: нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-2027 (фиг. 30).

SEQ ID NO 24: нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-1143 (фиг. 31).

25 SEQ ID NO 25: нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-2143 (фиг. 32).

SEQ ID NO 26: аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-1163 (фиг. 33); NYA-1163: аминокислоты 21-266.

SEQ ID NO 27: аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-2023 (фиг. 34); NYA-2023: аминокислоты 21-266.

30 SEQ ID NO 28: аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-2027 (фиг. 35); NYA-2027: аминокислоты 21-266.

SEQ ID NO 29: аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-1143 (фиг. 36); NYA-1143: аминокислоты 21-266.

35 SEQ ID NO 30: аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-2143 (фиг. 37); NYA-2143: аминокислоты 21-266.

SEQ ID NO 31: нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-1154 (фиг. 38).

SEQ ID NO 32: аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-1154 (фиг. 39); NYA-1154: аминокислоты 21-266.

40 SEQ ID NO 33: усеченная аминокислотная последовательность HLA-A*0201 (GenBank: ASA47534.1) (фиг. 40).

SEQ ID NO 34: аминокислотная последовательность β 2-микроглобина (фиг. 41).

SEQ ID NO 35: нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-2035 (фиг. 42).

43); NYA-2035: аминокислоты 21-266.

45 SEQ ID NO 37: аминокислотная последовательность NYA-1143-VH01 (фиг. 44).

SEQ ID NO 38: аминокислотная последовательность NYA-1143-VH02 (фиг. 45).

SEQ ID NO 39: аминокислотная последовательность NYA-1143-VH03 (фиг. 46).

SEQ ID NO 40: аминокислотная последовательность NYA-1143-VL01 (фиг. 47).

- SEQ ID NO 41: нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-2044 (фиг. 48).
 SEQ ID NO 42: нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-2045 (фиг. 49).
 SEQ ID NO 43: нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-2047 (фиг. 50).
 SEQ ID NO 44: нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-2048 (фиг. 51).
 5 SEQ ID NO 45: нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-2060 (фиг. 52).
 SEQ ID NO 46: нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-2061 (фиг. 53).
 SEQ ID NO 47: аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-2044 (фиг. 54); NYA-2044: аминокислоты 21-266.
 SEQ ID NO 48: аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-2045 (фиг. 55); NYA-2045: аминокислоты 21-266.
 10 SEQ ID NO 49: аминокислотная последовательность NYA-0082 (фиг. 56).
 SEQ ID NO 50: аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-2047 (фиг. 57); NYA-2047: аминокислоты 21-266.
 SEQ ID NO 51: аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-2048 (фиг. 58); NYA-2048: аминокислоты 21-266.
 15 SEQ ID NO 52: аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-2060 (фиг. 59); NYA-2060: аминокислоты 21-266.
 SEQ ID NO 53: аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-2061 (фиг. 60); NYA-2061: аминокислоты 21-266.
 20 SEQ ID NO 54: CDRH1 тяжелой цепи NYA-0001 (фиг. 61).
 SEQ ID NO 55: CDRH2 тяжелой цепи NYA-0001 (фиг. 61).
 SEQ ID NO 56: CDRH3 тяжелой цепи NYA-0001 (фиг. 61).
 SEQ ID NO 57: CDRL1 легкой цепи NYA-0001 (фиг. 61).
 SEQ ID NO 58: CDRL2 легкой цепи NYA-0001 (фиг. 61).
 25 SEQ ID NO 59: CDRL3 легкой цепи NYA-0001 (фиг. 61).
 SEQ ID NO 60: аминокислотная последовательность CDRL1 NYA-2023 (фиг. 62).
 SEQ ID NO 61: аминокислотная последовательность CDRL3 NYA-2027 (фиг. 63).
 SEQ ID NO 62: CDRH3 тяжелой цепи NYA-1154 (фиг. 64).
 SEQ ID NO 63: CDRL3 легкой цепи NYA-1154 (фиг. 64).
 30 SEQ ID NO 64: аминокислотная последовательность CDRL1 NYA-0035 (фиг. 65).
 SEQ ID NO 65: нуклеотидная последовательность аддукта метки NYC-0003 (фиг. 66).
 SEQ ID NO 66: нуклеотидная последовательность аддукта метки NYC-0004 (фиг. 67).
 SEQ ID NO 67: аминокислотная последовательность аддукта метки NYC-0003 (фиг. 68); NYC-0003: аминокислоты 21-263.
 35 SEQ ID NO 68: аминокислотная последовательность аддукта метки NYC-0004 (фиг. 69); NYC-0004: аминокислоты 21-263.
 SEQ ID NO 69: нуклеотидная последовательность аддукта метки NYA-0001 (фиг. 70).
 SEQ ID NO 70: аминокислотная последовательность аддукта метки NYA-0001 (фиг. 71); NYA-0001: аминокислоты 21-266.
 40 SEQ ID NO 71: нуклеотидная последовательность HC1 (фиг. 72).
 SEQ ID NO 72: нуклеотидная последовательность NYF-0016-HC2 (фиг. 73).
 SEQ ID NO 73: нуклеотидная последовательность NYF-0019-HC2 (фиг. 74).
 SEQ ID NO 74: нуклеотидная последовательность NYF-0022-HC2 (фиг. 75).
 SEQ ID NO 75: нуклеотидная последовательность NYF-0023-HC2 (фиг. 76).
 45 SEQ ID NO 76: нуклеотидная последовательность NYF-0027-HC2 (фиг. 77).
 SEQ ID NO 77: нуклеотидная последовательность NYF-0035-HC2 (фиг. 78).
 SEQ ID NO 78: нуклеотидная последовательность NYF-0044-HC2 (фиг. 79).
 SEQ ID NO 79: нуклеотидная последовательность NYF-0045-HC2 (фиг. 80).

SEQ ID NO 80: нуклеотидная последовательность NYF-0047-НС2 (фиг. 81).

SEQ ID NO 81: нуклеотидная последовательность NYF-0048-НС2 (фиг. 82).

SEQ ID NO 82: нуклеотидная последовательность NYF-0060-НС2 (фиг. 83).

SEQ ID NO 83: нуклеотидная последовательность NYF-0061-НС2 (фиг. 84).

5 SEQ ID NO 84: аминокислотная последовательность НС1 (фиг. 85).

SEQ ID NO 85: аминокислотная последовательность NYF-0016-НС2 (фиг. 86); NYA-1143: аминокислоты 21-266; и СЗЕ-7085: аминокислоты 272-511.

SEQ ID NO 86: аминокислотная последовательность NYF-0019-НС2 (фиг. 87); NYA-2143: аминокислоты 21-266; и СЗЕ-7085: аминокислоты 272-511.

10 SEQ ID NO 87: аминокислотная последовательность NYF-0022-НС2 (фиг. 88); NYA-1163: аминокислоты 21-266; и СЗЕ-7085: аминокислоты 272-511.

SEQ ID NO 88: аминокислотная последовательность NYF-0023-НС2 (фиг. 89); NYA-2023: аминокислоты 21-266; и СЗЕ-7085: аминокислоты 272-511.

15 SEQ ID NO 89: аминокислотная последовательность NYF-0027-НС2 (фиг. 90); NYA-2027: аминокислоты 21-266; и СЗЕ-7085: аминокислоты 272-511.

SEQ ID NO 90: аминокислотная последовательность NYF-0035-НС2 (фиг. 91); NYA-2035: аминокислоты 21-266; и СЗЕ-7085: аминокислоты 272-511.

SEQ ID NO 91: аминокислотная последовательность NYF-0044-НС2 (фиг. 92); NYA-2044: аминокислоты 21-266; и СЗЕ-7085: аминокислоты 272-511.

20 SEQ ID NO 92: аминокислотная последовательность NYF-0045-НС2 (фиг. 93); NYA-2045: аминокислоты 21-266; и СЗЕ-7085: аминокислоты 272-511.

SEQ ID NO 93: аминокислотная последовательность NYF-0047-НС2 (фиг. 94); NYA-2047: аминокислоты 21-266; и СЗЕ-7085: аминокислоты 272-511.

25 SEQ ID NO 94: аминокислотная последовательность NYF-0048-НС2 (фиг. 95); NYA-2048: аминокислоты 21-266; и СЗЕ-7085: аминокислоты 272-511.

SEQ ID NO 95: аминокислотная последовательность NYF-0060-НС2 (фиг. 96); NYA-2060: аминокислоты 21-266; и СЗЕ-7085: аминокислоты 272-511.

SEQ ID NO 96: аминокислотная последовательность NYF-0061-НС2 (фиг. 97); NYA-2061: аминокислоты 21-266; и СЗЕ-7085: аминокислоты 272-511.

30 SEQ ID NO 97: нуклеотидная последовательность делеции NYA-0001-Fab-НС1-k (фиг. 98).

SEQ ID NO 98: нуклеотидная последовательность NYA-0001-LC (фиг. 99).

SEQ ID NO 99: аминокислотная последовательность делеции NYA-0001-Fab-НС1-k (фиг. 100); варибельная область тяжелой цепи NYA-0001: аминокислоты 20-139

35 SEQ ID NO 100: аминокислотная последовательность NYA-0001-LC (фиг. 101); варибельная область легкой цепи NYA-0001: аминокислоты 21-131

SEQ ID NO 101: нуклеотидная последовательность делеции NYA-1143-Fab-НС1-k (фиг. 102).

SEQ ID NO 102: нуклеотидная последовательность NYA-1143-LC (фиг. 103).

40 SEQ ID NO 103: нуклеотидная последовательность СЗЕ-7085-НС2-k с делецией С (фиг. 104).

SEQ ID NO 104: аминокислотная последовательность делеции NYA-1143-Fab-НС1-k (фиг. 105); варибельная область тяжелой цепи NYA-1143: аминокислоты 20-139

45 SEQ ID NO 105: аминокислотная последовательность NYA-1143-LC (фиг. 106); варибельная область легкой цепи NYA-1143: аминокислоты 21-131

SEQ ID NO 106: аминокислотная последовательность делеции СЗЕ-7085-НС2-k (фиг. 107); СЗЕ-7085: аминокислоты 21-260.

SEQ ID NO 107: нуклеотидная последовательность делеции NYA-1143-НС1-k (фиг.

108).

SEQ ID NO 108: аминокислотная последовательность делеции NYA-1143-NC1-k (фиг. 109); NYA-1143: аминокислоты 21-266.

5 SEQ ID NO 109: нуклеотидная последовательность делеции C3E-7085-NYA-1154-Fab-NC2-k (фиг. 110).

SEQ ID NO 110: нуклеотидная последовательность NYA-1154-LC (фиг. 111).

SEQ ID NO 111: нуклеотидная последовательность делеции ОАА-NC1-k (фиг. 112).

10 SEQ ID NO 112: аминокислотная последовательность делеции C3E-7085-NYA-1154-Fab-NC2-k (фиг. 113); C3E-7085: аминокислоты 21-260; переменная область тяжелой цепи NYA-1154: аминокислоты 266-285

SEQ ID NO 113: аминокислотная последовательность NYA-1154-LC (фиг. 114); переменная область легкой цепи NYA-1154: аминокислоты 21-131

SEQ ID NO 114: аминокислотная последовательность делеции ОАА-NC1-k (фиг. 115).

15 SEQ ID NO 115: нуклеотидная последовательность делеции NYF-0010-NC2-k (фиг. 116).

SEQ ID NO 116: нуклеотидная последовательность делеции NYF-0004-NC2-k (фиг. 117).

SEQ ID NO 117: нуклеотидная последовательность делеции NYF-0011-NC2-k (фиг. 118).

20 SEQ ID NO 118: аминокислотная последовательность делеции NYF-0010-NC2-k (фиг. 119); NYA-1154: аминокислоты 21-266; и C3E-7085: аминокислоты 272-511.

SEQ ID NO 119: аминокислотная последовательность делеции NYF-0004-NC2-k (фиг. 120); C3E-7085: аминокислоты 21-260; и NYA-1154: аминокислоты 272-511.

25 SEQ ID NO 120: аминокислотная последовательность делеции NYF-0011-NC2-k (фиг. 121); NYA-1143: аминокислоты 21-266; и C3E-7085: аминокислоты 272-511.

SEQ ID NO 121: аминокислотная последовательность точечного мутанта NY-ESO пептида 1F (фиг. 122).

SEQ ID NO 122: аминокислотная последовательность точечного мутантного пептида NY-ESO 2M (фиг. 123).

30 SEQ ID NO 123: аминокислотная последовательность точечного мутантного пептида 3A NY-ESO (фиг. 124).

SEQ ID NO 124: аминокислотная последовательность точечного мутантного пептида 4A NY-ESO (фиг. 125).

35 SEQ ID NO 125: аминокислотная последовательность точечного мутантного пептида 5A NY-ESO (фиг. 126).

SEQ ID NO 126: аминокислотная последовательность точечного мутанта NY-ESO пептида 6L (фиг. 127).

SEQ ID NO 127: аминокислотная последовательность точечного мутанта NY-ESO пептида 7F (фиг. 128).

40 SEQ ID NO 128: аминокислотная последовательность точечного мутанта NY-ESO пептида 8A (фиг. 129).

SEQ ID NO 129: аминокислотная последовательность точечного мутантного пептида 9A NY-ESO (фиг. 130).

SEQ ID NO 130: аминокислотная последовательность пептида gp100 (фиг. 131).

45 SEQ ID NO 131: аминокислотная последовательность гомологичного пептида DOLPP1 (фиг. 132).

SEQ ID NO 132: аминокислотная последовательность гомологичного пептида IL20RB (фиг. 133).

SEQ ID NO 133: аминокислотная последовательность гомологичного пептида PRKD2 (фиг. 134).

SEQ ID NO 134: аминокислотная последовательность гомологичного пептида CD163 (фиг. 135).

5 SEQ ID NO 135: аминокислотная последовательность гомологичного пептида P2RY8 (фиг. 136).

SEQ ID NO 136: аминокислотная последовательность C3E-7034 (фиг. 137).

SEQ ID NO 137: аминокислотная последовательность C3E-7036 (фиг. 138).

SEQ ID NO 138: аминокислотная последовательность C3E-7085 (фиг. 139).

10 SEQ ID NO 139: аминокислотная последовательность C3E-7088 (фиг. 140).

SEQ ID NO 140: аминокислотная последовательность C3E-7093 (фиг. 141).

SEQ ID NO 141: CDRH1 тяжелой цепи C3E-7085 (фиг. 142).

SEQ ID NO 142: CDRH2 тяжелой цепи C3E-7085 (фиг. 142).

SEQ ID NO 143: CDRH3 тяжелой цепи C3E-7085 (фиг. 142).

15 SEQ ID NO 144: CDRL1 легкой цепи C3E-7085 (фиг. 142).

SEQ ID NO 145: CDRL2 легкой цепи C3E-7085 (фиг. 142).

SEQ ID NO 146: CDRL3 легкой цепи C3E-7085 (фиг. 142).

SEQ ID NO 147: аминокислотная последовательность C3E-7078 (фиг. 143).

SEQ ID NO 148: нуклеотидная последовательность NYF-0014-HC2 (фиг. 144).

20 SEQ ID NO 149: аминокислотная последовательность NYF-0014-HC2 (фиг. 145); NYA-0001: аминокислоты 21-266; и C3E-7085: аминокислоты 272-511.

SEQ ID NO 150: аминокислотная последовательность NYF-0082-HC2 (фиг. 146); NYA-0082: аминокислоты 21-266; и C3E-7085: аминокислоты 272-511.

SEQ ID NO 151: аминокислотная последовательность CD3 ε человека (фиг. 147).

25 SEQ ID NO 152: нуклеотидная последовательность полноразмерного NYZ-0038-HC2 (фиг. 148).

SEQ ID NO 153: нуклеотидная последовательность полноразмерного NYZ-0082-HC2 (фиг. 149).

30 SEQ ID NO 154: нуклеотидная последовательность полноразмерного NYZ-0083-HC2 (фиг. 150).

SEQ ID NO 155: аминокислотная последовательность полноразмерного NYZ-0038-HC2 (фиг. 151).

SEQ ID NO 156: аминокислотная последовательность полноразмерного NYZ-0082-HC2 (фиг. 152).

35 SEQ ID NO 157: аминокислотная последовательность полноразмерного NYZ-0083-HC2 (фиг. 153).

SEQ ID NO 158: нуклеотидная последовательность полноразмерного NYZ-1010-HC2 (фиг. 154).

40 SEQ ID NO 159: нуклеотидная последовательность полноразмерного C3E-7085-LC (фиг. 155).

SEQ ID NO 160: аминокислотная последовательность полноразмерного NYZ-1010-HC2 (фиг. 156).

SEQ ID NO 161: аминокислотная последовательность полноразмерного C3E-7085-LC (фиг. 157).

45 SEQ ID NO 162: аминокислотная последовательность пептидного линкера (фиг. 161).

SEQ ID NO 163: нуклеотидная последовательность полноразмерного NYA-3061 (фиг. 164).

SEQ ID NO 164: аминокислотная последовательность полноразмерного NYA-3061

(фиг. 165).

SEQ ID NO 165: нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0005 (фиг. 166).

SEQ ID NO 166: аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0005 (фиг. 167).

SEQ ID NO 167: нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0006 (фиг. 168).

SEQ ID NO 168: аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0006 (фиг. 169).

SEQ ID NO 169: нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0007 (фиг. 170).

SEQ ID NO 170: аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0007 (фиг. 171).

SEQ ID NO 171: нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0008 (фиг. 172).

SEQ ID NO 172: аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0008 (фиг. 173).

SEQ ID NO 173: нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0009 (фиг. 174).

SEQ ID NO 174: аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0009 (фиг. 175).

SEQ ID NO 175: нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0010 (фиг. 176).

SEQ ID NO 176: аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0010 (фиг. 177).

SEQ ID NO 177: нуклеотидная последовательность полноразмерного HC-h (фиг. 178).

SEQ ID NO 178: аминокислотная последовательность полноразмерного HC-h (фиг. 179).

SEQ ID NO 179: нуклеотидная последовательность полноразмерного NYD-2047-HC-k (фиг. 180).

SEQ ID NO 180: аминокислотная последовательность полноразмерного NYD-2047-HC-k (фиг. 181).

SEQ ID NO 181: нуклеотидная последовательность полноразмерного NYD-2061-HC-k (фиг. 182).

SEQ ID NO 182: аминокислотная последовательность полноразмерного NYD-2061-HC-k (фиг. 183).

SEQ ID NO 183: нуклеотидная последовательность полноразмерного NYD-3061-HC-k (фиг. 184).

SEQ ID NO 184: аминокислотная последовательность полноразмерного NYD-3061-HC-k (фиг. 185).

SEQ ID NO 185: нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0011-HC-k (фиг. 186).

SEQ ID NO 186: аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0011-HC-k (фиг. 187).

SEQ ID NO 187: нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0012-HC-k (фиг. 188).

SEQ ID NO 188: аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0012-HC-k (фиг. 189).

SEQ ID NO 189: нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0013-НС-k (фиг. 190).

SEQ ID NO 190: аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0013-НС-k (фиг. 191).

5 SEQ ID NO 191: нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0014-НС-k (фиг. 192).

SEQ ID NO 192: аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0014-НС-k (фиг. 193).

10 SEQ ID NO 193: нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0015-НС-k (фиг. 194).

SEQ ID NO 194: аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0015-НС-k (фиг. 195).

SEQ ID NO 195: нуклеотидная последовательность полноразмерного NYC-0016-НС-k (фиг. 196).

15 SEQ ID NO 196: аминокислотная последовательность полноразмерного NYC-0016-НС-k (фиг. 197).

SEQ ID NO 197: аминокислотная последовательность полноразмерного NYZ-1007-НС (фиг. 198).

20 SEQ ID NO 198: аминокислотная последовательность полноразмерного NYZ-1017-НС (фиг. 199).

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> ДАЙИТИ САНКИО КОМПАНИ, ЛИМИТЕД
МИЕ ЮНИВЕРСИТИ

<120> БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА

25 <130> РН-8759-РСТ

<150> JP 2020-061476

<151> 2020-03-30

<160> 198

<170> PatentIn version 3.5

30 <210> 1

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

35 <223> Пептидная последовательность NY-ESO

<400> 1

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys

1 5

<210> 2

40 <211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Пептидная последовательность MAGEC-1

45 <400> 2

Ile Leu Phe Gly Ile Ser Leu Arg Glu Val

1 5 10

<210> 3

<211> 26
 <212> ДНК
 <213> Искусственная
 <220>
 5 <223> Праймер для анализа последовательности scFv
 <400> 3
 ctcttcgcta ttacgccagc tggcga 26
 <210> 4
 <211> 30
 10 <212> ДНК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Праймер для анализа последовательности scFv
 <400> 4
 15 атаасааттт сасасaggaa acagctatga 30
 <210> 5
 <211> 360
 <212> ДНК
 <213> Искусственная
 20 <220>
 <223> Нуклеотидная последовательность вариабельной области тяжелой цепи
 NYA-0001
 <400> 5
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgacaccc 60
 25 tctctgttcag cgtctggatt ctccatccgt agttatgata tacactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctagagtg ggtggccact atatcatatg atggaagtca gaagtacttc 180
 gcagactccg tgaagggccg atttaccatc ttcagagacg aatcggagaa catggtgtat 240
 ctgcaaataga gcggcctgag agttgaggac acggctgttt atcactgtgc gagagggagt 300
 agtggtcatt atgaggcttt tgatatctgg ggccaaggga caatgggtcac cgtctcttca 360
 30 <210> 6
 <211> 120
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 35 <223> Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи
 NYA-0001
 <400> 6
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 40 Ser Leu Thr Pro Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ser Ile Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Phe Ala Asp Ser Val
 45 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Glu Ser Glu Asn Met Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys

		85		90		95	
	Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln						
		100		105		110	
	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser						
5		115		120			
	<210>	7					
	<211>	333					
	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная					
10	<220>						
	<223>	Нуклеотидная последовательность вариабельной области легкой цепи					
		NYA-0001					
	<400>	7					
	cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc					60	
15	tcttgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tctcctggta ccagcagctc					120	
	ccaggaacag cccccaaact cctcatTTat gacaataata agcgaccctc agggattcct					180	
	gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag					240	
	actggggacg aggccgatta ttactgCGga acatgggata gcagcctgag tgccccttgg					300	
	gtgttcggcg gagggaccaaa ggtcaccgctc cta					333	
20	<210>	8					
	<211>	111					
	<212>	БЕЛОК					
	<213>	Искусственная					
	<220>						
25	<223>	Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи					
		NYA-0001					
	<400>	8					
	Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln						
	1 5 10 15						
30	Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn						
	20 25 30						
	Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu						
	35 40 45						
	Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser						
35	50 55 60						
	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln						
	65 70 75 80						
	Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu						
	85 90 95						
40	Ser Ala Pro Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu						
	100 105 110						
	<210>	9					
	<211>	360					
	<212>	ДНК					
45	<213>	Искусственная					
	<220>						
	<223>	Нуклеотидная последовательность вариабельной области тяжелой цепи					
		NYA-0060					

<400> 9
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgacaccc 60
tcctgttcag cgtctggatt ctccatccgt agctatgata tacactgggt ccgcctggct 120
ccaggcaagg ggctagagtg ggtggccact atatcatatg atggaagtca gaagtacttc 180
5 gcagactccg tgaagggccg atttaccatc ttcagagacg aatcggagaa catggtgtat 240
ctgcaaataga gcggcctgag agttgaggac acggctgttt atcactgtgc gagagggagt 300
agtggtcatt atgaggcttt tgatatctgg ggccaaggga caatgggtcac cgtctcttca 360
<210> 10
<211> 120
10 <212> БЕЛОК
<213> Искусственная
<220>
<223> Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи
NYA-0060
15 <400> 10
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Thr Pro Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ser Ile Arg Ser Tyr
20 20 25 30
20 Asp Ile His Trp Val Arg Leu Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Phe Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Glu Ser Glu Asn Met Val Tyr
25 65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110
30 Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 11
<211> 333
<212> ДНК
35 <213> Искусственная
<220>
<223> Нуклеотидная последовательность вариабельной области легкой цепи
NYA-0060
<400> 11
40 cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcctggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaact cctcatattat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgccccttgg 300
45 gtgttcggcg gagggaccaa ggtcaccgctc cta 333
<210> 12
<211> 111
<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи
NYA-0060

5 <400> 12

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

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

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

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

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

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

Ser Ala Pro Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

20 <210> 13

<211> 360

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

25 <223> Нуклеотидная последовательность вариабельной области тяжелой цепи
NYA-0068

<400> 13

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgacaccc 60

tcctgttcag cgtctggatt ctccatccgt agttatgata tacactgggt cgcagggt 120

30 ccaggcaagg ggctagagtg ggtggccact atatcatatg atggaagtca gaagtacttc 180

gcagactccg tgaagggccg atttaccatc ttcagagacg aatcggagaa catggtgtat 240

ctgcaaata ggcgcctgag agttgaggac acggctgttt atcactgtgc gagagggagt 300

agtgggtcatt atgaggcttt tgatatctgg ggccaaggga caatgggtcac cgtctcttca 360

<210> 14

35 <211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи
NYA-0068

40 <400> 14

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Thr Pro Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ser Ile Arg Ser Tyr
20 25 30

45 Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Phe Ala Asp Ser Val

RU 2 840 407 C1

	50		55		60	
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Glu Ser Glu Asn Met Val Tyr					
	65		70		75	80
	Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys					
5		85		90		95
	Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln					
		100		105		110
	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser					
		115		120		
10	<210> 15					
	<211> 333					
	<212> ДНК					
	<213> Искусственная					
	<220>					
15	<223> Нуклеотидная последовательность вариabельной области легкой цепи					
	NYA-0068					
	<400> 15					
	cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc					60
	tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aattggtatg taccctggta ccagcagctc					120
20	ccaggaacag cccccaaact cctcatattat gacaataata agcgaccctc agggattcct					180
	gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag					240
	actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgccccttgg					300
	gtgttcggcg gagggaccaа ggtcaccgtc cta					333
	<210> 16					
25	<211> 111					
	<212> БЕЛОК					
	<213> Искусственная					
	<220>					
	<223> Аминокислотная последовательность вариabельной области легкой цепи					
30	NYA-0068					
	<400> 16					
	Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln					
	1 5 10 15					
	Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Trp					
35	20 25 30					
	Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu					
	35 40 45					
	Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser					
	50 55 60					
40	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln					
	65 70 75 80					
	Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu					
	85 90 95					
	Ser Ala Pro Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu					
45	100 105 110					
	<210> 17					
	<211> 360					
	<212> ДНК					

<213> Искусственная

<220>

<223> Нуклеотидная последовательность вариабельной области тяжелой цепи
NYA-0082

5 <400> 17

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgacaccc      60
tcctgttcag cgtctggatt ctccatccgt agttatgata tacactgggt ccgccaggct      120
ccaggcaagg ggctagagtg ggtggccact atatcatatg atggaagtca gaagtacttc      180
gcagactccg tgaagggccg atttaccatc ttcagagacg aatcggagaa catgggtgtat      240
ctgcaaatga gcggcctgag agttgaggac acggctgttt atcactgtgc gagagggagt      300
agtggtcatt atgaggcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca      360
```

<210> 18

<211> 120

<212> БЕЛОК

15 <213> Искусственная

<220>

<223> Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи
NYA-0082

<400> 18

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

<210> 19

<211> 333

<212> ДНК

<213> Искусственная

40 <220>

<223> Нуклеотидная последовательность вариабельной области легкой цепи
NYA-0082

<400> 19

```
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc      60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg taccctggta ccagcggctc      120
ccaggaacag cccccaact cctcatatat gacaataata agcgaccctc agggattcct      180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag      240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga tcatgggata gcagcctgag tgccccttgg      300
```

gtgttcggcg gagggacca ggtcacccgtc cta

<210> 20

<211> 111

<212> БЕЛЮК

5 <213> Искусственная

<220>

<223> Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи
NYA-0082

<400> 20

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

<210> 21

25 <211> 876

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYA-1163

30 <400> 21

atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga 60
gaggtgcagc tgggtgagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgacaccc 120
tcctgttcag cgtctggatt ctccatccgt agctatgata tacactgggt ccgcctggct 180
ccaggcaagg ggctagagtg ggtggccact atatcatatg atggaagtca gaagtacttc 240
35 gcagactccg tgaagggccg atttaccatc ttcagagacg aatcggagaa catggtgtat 300
ctgcaaataga gcggcctgag agttgaggac acggctgttt atcactgtgc gagagggagt 360
agtggtcatt atgaggcttt tgatatctgg ggccaaggga caatgggtcac cgtctcttca 420
ggtggaggcg gttcaggcg aggtggcagc ggcggtggcg ggagtcagtc tgtgttgacg 480
cagccgccct cagtgtctgc ggccccagga cagaagggtca ccattctctg ctctggaagc 540
40 agctccaaca ttgggaataa ttatgtatcc tgggtaccagc agctcccagg aacagccccc 600
aaactcctca tttatgacaa taataagcga ccctcaggga ttcttgaccg attctctggc 660
tccaagtctg gcacgtcagc caccctgggc atcaccggac tccagactgg ggacgaggcc 720
gattattact gcggaacatg ggatagcagc ctgagtcccc cttgggtgtt cggcgagggg 780
accaagggtca ccgtcctagg cgcggccgca ggtgcagggtg gtgattacaa agatgatgac 840
45 gataaagggtg cagcggcgca tcaccatcat caccac 876

<210> 22

<211> 876

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYA-2023

<400> 22

5	atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga	60
	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgacaccc	120
	tcctgttcag cgtctggatt ctccatccgt agttatgata tacactgggt ccgccaggct	180
	ccaggcaagg ggctagagtg ggtggccact atatcatatg atggaagtca gaagtacttc	240
	gcagactccg tgaagggccg atttaccatc ttcagagacg aatcggagaa catggtgtat	300
10	ctgcaaatga gcggcctgag agttgaggac acggctgttt atcactgtgc gagagggagt	360
	agtggtcatt atgaggcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca	420
	ggtggaggcg gttcaggcg aggtggcagc ggcggtggcg ggagtcagtc tgtgttgacg	480
	cagccgccct cagtgtctgc ggccccagga cagaaggta ccatctcctg ctctggaagc	540
	agctccaaca ttgggaattg gtatgtatcc tgggtaccagc agctcccagg aacagccccc	600
15	aaactcctca tttatgacaa taataagcga ccctcaggga ttcctgaccg attctctggc	660
	tccaagtctg gcacgtcagc caccctgggc atcaccggac tccagactgg ggacgaggcc	720
	gattattact gcggaacatg ggatagcagc ctgagtgtcc cttgggtgtt cggcgagggg	780
	accaaggtca ccgtcctagg cgcggccgca ggtgcagggt gtgattacaa agatgatgac	840
	gataaagggt cagcggcgca tcaccatcat caccac	876

20 <210> 23

<211> 876

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

25 <223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYA-2027

<400> 23

	atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga	60
	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgacaccc	120
	tcctgttcag cgtctggatt ctccatccgt agttatgata tacactgggt ccgccaggct	180
30	ccaggcaagg ggctagagtg ggtggccact atatcatatg atggaagtca gaagtacttc	240
	gcagactccg tgaagggccg atttaccatc ttcagagacg aatcggagaa catggtgtat	300
	ctgcaaatga gcggcctgag agttgaggac acggctgttt atcactgtgc gagagggagt	360
	agtggtcatt atgaggcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca	420
	ggtggaggcg gttcaggcg aggtggcagc ggcggtggcg ggagtcagtc tgtgttgacg	480
35	cagccgccct cagtgtctgc ggccccagga cagaaggta ccatctcctg ctctggaagc	540
	agctccaaca ttgggaataa ttatgtatcc tgggtaccagc agctcccagg aacagccccc	600
	aaactcctca tttatgacaa taataagcga ccctcaggga ttcctgaccg attctctggc	660
	tccaagtctg gcacgtcagc caccctgggc atcaccggac tccagactgg ggacgaggcc	720
	gattattact gcggatcatg ggatagcagc ctgagtgtcc cttgggtgtt cggcgagggg	780
40	accaaggtca ccgtcctagg cgcggccgca ggtgcagggt gtgattacaa agatgatgac	840
	gataaagggt cagcggcgca tcaccatcat caccac	876

<210> 24

<211> 876

<212> ДНК

45 <213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYA-1143

<400> 24

5	atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcgga	60										
	gaggtgcagc	tgggtggagtc	tgggggaggc	gtgggtccagc	ctgggagggtc	cctgacaccc	120										
	tcctgttcag	cgtctggatt	ctccatccgt	agctatgata	tacactgggt	ccgcctggct	180										
	ccaggcaagg	ggctagagtg	ggtggccact	atatcatatg	atggaagtca	gaagtacttc	240										
	gcagactccg	tgaagggccg	atttaccatc	ttcagagacg	aatcggagaa	catggtgtat	300										
	ctgcaaatga	gcggcctgag	agttgaggac	acggctgttt	atcactgtgc	gagagggagt	360										
	agtggtcatt	atgaggcttt	tgatatctgg	ggccaaggga	caatggtcac	cgtctcttca	420										
	ggtggaggcg	gttcaggcgg	aggtggcagc	ggcgggtggcg	ggagtcagtc	tgtgttgacg	480										
	cagccgccct	cagtgtctgc	ggccccagga	cagaagggtca	ccatctcctg	ctctggaagc	540										
10	agctccaaca	ttgggaattg	gtatgtatcc	tgggtaccagc	agctcccagg	aacagccccc	600										
	aaactcctca	tttatgacaa	taataagcga	ccctcaggga	ttcctgaccg	attctctggc	660										
	tccaagtctg	gcacgtcagc	caccctgggc	atcaccggac	tccagactgg	ggacgaggcc	720										
	gattattact	gcggaacatg	ggatagcagc	ctgagtgtcc	cttgggtgtt	cggcggaggg	780										
	accaaggtca	ccgtcctagg	cgcggccgca	ggtgcagggtg	gtgattacaa	agatgatgac	840										
	15	gataaagggtg	cagcggcgca	tcaccatcat	caccac			876									
		<210>	25														
		<211>	876														
		<212>	ДНК														
<213>		Искусственная															
20	<220>																
	<223>	Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYA-2143															
	<400>	25															
	25	atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcgga	60									
		gaggtgcagc	tgggtggagtc	tgggggaggc	gtgggtccagc	ctgggagggtc	cctgacaccc	120									
tcctgttcag		cgtctggatt	ctccatccgt	agctatgata	tacactgggt	ccgcctggct	180										
ccaggcaagg		ggctagagtg	ggtggccact	atatcatatg	atggaagtca	gaagtacttc	240										
gcagactccg		tgaagggccg	atttaccatc	ttcagagacg	aatcggagaa	catggtgtat	300										
ctgcaaatga		gcggcctgag	agttgaggac	acggctgttt	atcactgtgc	gagagggagt	360										
agtggtcatt		atgaggcttt	tgatatctgg	ggccaaggga	caatggtcac	cgtctcttca	420										
ggtggaggcg		gttcaggcgg	aggtggcagc	ggcgggtggcg	ggagtcagtc	tgtgttgacg	480										
cagccgccct		cagtgtctgc	ggccccagga	cagaagggtca	ccatctcctg	ctctggaagc	540										
30	agctccaaca	ttgggaattg	gtatgtatcc	tgggtaccagc	ggctcccagg	aacagccccc	600										
	aaactcctca	tttatgacaa	taataagcga	ccctcaggga	ttcctgaccg	attctctggc	660										
	tccaagtctg	gcacgtcagc	caccctgggc	atcaccggac	tccagactgg	ggacgaggcc	720										
	gattattact	gcggaacatg	ggatagcagc	ctgagtgtcc	cttgggtgtt	cggcggaggg	780										
	accaaggtca	ccgtcctagg	cgcggccgca	ggtgcagggtg	gtgattacaa	agatgatgac	840										
	35	gataaagggtg	cagcggcgca	tcaccatcat	caccac			876									
		<210>	26														
		<211>	292														
		<212>	БЕЛОК														
<213>		Искусственная															
40	<220>																
	<223>	Полноразмерная аминокислотная последовательность NYA-1163															
	<400>	26															
	45	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp
		1			5						10					15	
Val		Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	
				20						25				30			

RU 2 840 407 C1

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Thr Pro Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ser
35 40 45
Ile Arg Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Leu Ala Pro Gly Lys Gly
50 55 60
5 Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Phe
65 70 75 80
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Glu Ser Glu
85 90 95
Asn Met Val Tyr Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala
10 100 105 110
Val Tyr His Cys Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp
115 120 125
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140
15 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr
145 150 155 160
Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser
165 170 175
Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser Trp Tyr
20 180 185 190
Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn
195 200 205
Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
210 215 220
25 Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala
225 230 235 240
Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Pro Trp Val
245 250 255
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala
30 260 265 270
Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His
275 280 285
His His His His
290
35 <210> 27
<211> 292
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная
<220>
40 <223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYA-2023
<400> 27
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15
Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
45 20 25 30
Gln Pro Gly Arg Ser Leu Thr Pro Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ser
35 40 45
Ile Arg Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

RU 2 840 407 C1

	50		55		60												
	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Phe	
	65						70				75					80	
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Glu	Ser	Glu	
5					85					90					95		
	Asn	Met	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala	
					100					105					110		
	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp	
					115					120					125		
10	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
	130						135						140				
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr	
	145					150					155					160	
	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Ser	
15					165					170					175		
	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	
					180					185					190		
	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn	
					195				200					205			
20	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	
	210						215						220				
	Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Asp	Glu	Ala	
	225					230					235					240	
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val	
25					245					250					255		
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	
					260					265					270		
	Gly	Gly	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys	Gly	Ala	Ala	Ala	His	His	
					275				280					285			
30	His	His	His	His													
	290																
	<210>	28															
	<211>	292															
	<212>	БЕЛОК															
35	<213>	Искусственная															
	<220>																
	<223>	Полноразмерная аминокислотная последовательность														NYA-2027	
	<400>	28															
	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp	
40	1			5						10					15		
	Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	
				20						25					30		
	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Thr	Pro	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	
				35						40					45		
45	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	
	50						55					60					
	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Phe	
	65						70					75				80	

RU 2 840 407 C1

	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Glu	Ser	Glu
					85					90					95	
	Asn	Met	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala
				100					105					110		
5	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp
			115					120					125			
	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
		130					135					140				
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr
10	145					150					155					160
	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Ser
				165						170					175	
	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Asn	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr
				180					185					190		
15	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn
			195					200					205			
	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly
		210					215					220				
	Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Asp	Glu	Ala
20	225					230				235						240
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Ser	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val
				245						250					255	
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala
				260					265				270			
25	Gly	Gly	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys	Gly	Ala	Ala	Ala	His	His
			275				280						285			
	His	His	His	His												
			290													
	<210>	29														
30	<211>	292														
	<212>	БЕЛЮК														
	<213>	Искусственная														
	<220>															
	<223>	Полноразмерная аминокислотная последовательность														NYA-1143
35	<400>	29														
	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp
	1			5						10				15		
	Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val
				20						25				30		
40	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Thr	Pro	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser
		35						40					45			
	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
		50					55					60				
	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Phe
45	65					70				75						80
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Glu	Ser	Glu
				85						90				95		
	Asn	Met	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala

RU 2 840 407 C1

		100		105		110											
	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp	
			115					120					125				
	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
5			130				135					140					
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr	
	145					150				155					160		
	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Ser	
				165					170					175			
10	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	
			180						185				190				
	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn	
			195					200					205				
	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	
15		210					215				220						
	Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Asp	Glu	Ala	
	225				230					235					240		
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val	
				245					250					255			
20	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	
				260					265					270			
	Gly	Gly	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys	Gly	Ala	Ala	Ala	His	His	
			275				280					285					
	His	His	His	His													
25		290															
	<210>	30															
	<211>	292															
	<212>	БЕЛОК															
	<213>	Искусственная															
30	<220>																
	<223>	Полноразмерная аминокислотная последовательность															
	<400>	30															
	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp	
	1			5					10					15			
35	Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	
				20					25					30			
	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Thr	Pro	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	
			35					40					45				
	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	
40		50				55					60						
	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Phe	
	65				70				75					80			
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Glu	Ser	Glu	
				85					90					95			
45	Asn	Met	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala	
			100						105				110				
	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp	
			115						120				125				

	Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly	
	130 135 140	
	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr	
	145 150 155 160	
5	Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser	
	165 170 175	
	Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Trp Tyr Val Ser Trp Tyr	
	180 185 190	
	Gln Arg Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn	
10	195 200 205	
	Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly	
	210 215 220	
	Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala	
	225 230 235 240	
15	Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Pro Trp Val	
	245 250 255	
	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala	
	260 265 270	
	Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His	
20	275 280 285	
	His His His His	
	290	
	<210> 31	
	<211> 876	
25	<212> ДНК	
	<213> Искусственная	
	<220>	
	<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYA-1154	
	<400> 31	
30	atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga	60
	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgacaccc	120
	tctgttcag cgtctggatt ctccatccgt agttatgata tgcactgggt ccgccaggct	180
	ccaggcaagg ggctagagtg ggtggccact atatcatatg atggaagtca gaagtacttc	240
	gcagactccg tgaagggccg atttaccatc ttcagagacg aatcggagaa catggtgtat	300
35	ctgcaaatga gcggcctgag agttgaggac acggccgttt atcactgtgc gagagggagt	360
	agtaatcatt atgaggcttt tgatatctgg ggccaaggga caatgggtcac cgtctcttca	420
	ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggcagc ggcggtggcg ggagtcagtc tgtgttgacg	480
	cagccgccct cagtgtctgc ggcccagga cagaaggta ccatctcctg ctctggaagc	540
	agctccaaca ttgggaataa ttatgtatcc tggtagcagc ggctcccagg aacagccccc	600
40	aaactcctca tttatgacaa taataagcga ccctcaggga ttcctgaccg attctctggc	660
	tccaagtctg gcacgtcagc caccctgggc atcaccggac tccagactgg ggacgaggcc	720
	gattactact gcggagcatg ggatagcagc ctgagtgcc cttgggtgtt cggcgagggg	780
	accaaggtca ccgtcctagg cgcggccgca ggtgcagggt gtgattacaa agatgatgac	840
	gataaagggt cagcggcgca tcaccatcat caccac	876
45	<210> 32	
	<211> 292	
	<212> БЕЛОК	
	<213> Искусственная	

<220>

<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYA-1154

<400> 32

5	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp
	1				5					10					15	
	Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val
				20					25					30		
	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Thr	Pro	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser
				35				40						45		
10	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
		50					55					60				
	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Phe
	65					70				75					80	
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Glu	Ser	Glu
15					85					90				95		
	Asn	Met	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala
				100					105					110		
	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Asn	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp
			115				120						125			
20	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
		130					135						140			
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr
	145					150				155					160	
	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Ser
25					165					170					175	
	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Asn	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr
				180					185					190		
	Gln	Arg	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn
			195				200						205			
30	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly
		210					215						220			
	Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Asp	Glu	Ala
	225					230				235					240	
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val
35					245					250					255	
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala
				260					265					270		
	Gly	Gly	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys	Gly	Ala	Ala	Ala	His	His
			275				280							285		
40	His	His	His	His												
				290												

<210> 33

<211> 290

<212> БЕЛОК

45 <213> Искусственная

<220>

<223> Аминокислотная последовательность усеченной формы

HLA-A*0201 (UniProtKB-P01892)

<400> 33

```

Met Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1          5          10          15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
5          20          25          30
Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35          40          45
Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50          55          60
10 Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr
65          70          75          80
Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85          90          95
Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
15          100          105          110
Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115          120          125
Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
130          135          140
20 His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145          150          155          160
Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165          170          175
Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
25          180          185          190
Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195          200          205
Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210          215          220
30 Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225          230          235          240
Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245          250          255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
35          260          265          270
Arg Trp Glu Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp
275          280          285
His Glu
290

```

<210> 34

<211> 100

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Аминокислотная последовательность бета 2-микроглобулина

<400> 34

```

Met Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg His Pro Ala
1          5          10          15

```

Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His
20 25 30
Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu
35 40 45
5 Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr
50 55 60
Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala
65 70 75 80
Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp
10 85 90 95
Asp Arg Asp Met
100
<210> 35
<211> 876
15 <212> ДНК
<213> Искусственная
<220>
<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYA-2035
<400> 35
20 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcggg 60
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgacaccc 120
tcctgttcag cgtctggatt ctccatccgt agctatgata tacactgggt ccgcctggct 180
ccaggcaagg ggctagagtg ggtggccact atatcatatg atggaagtca gaagtacttc 240
gcagactccg tgaaggggccg atttaccatc ttcagagacg aatcggagaa catggtgtat 300
25 ctgcaaatga gcggcctgag agttgaggac acggctgttt atcactgtgc gagagggagt 360
agtggtcatt atgaggcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca 420
ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggcagc ggcggtggcg ggagtcagtc tgtgttgacg 480
cagccgccct cagtgtctgc ggccccagga cagaagggtca ccatctcctg ctctggaagc 540
agctccaaca ttgggaattg gaaggtatcc tggtaccagc agctcccagg aacagccccc 600
30 aaactcctca tttatgacaa taataagcga ccctcaggga ttcctgaccg attctctggc 660
tccaagtctg gcacgtcagc caccctgggc atcaccggac tccagactgg ggacgaggcc 720
gattattact gcggaacatg ggatagcagc ctgagtggcc cttgggtgtt cggcggaggg 780
accaaggtca ccgtcctagg cgcggccgca ggtgcagggt gtgattacaa agatgatgac 840
gataaagggtg cagcggcgca tcaccatcat caccac 876
35 <210> 36
<211> 292
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная
<220>
40 <223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYA-2035
<400> 36
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15
Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
45 20 25 30
Gln Pro Gly Arg Ser Leu Thr Pro Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ser
35 40 45
Ile Arg Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Leu Ala Pro Gly Lys Gly

RU 2 840 407 C1

	50		55		60												
	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Phe	
	65						70				75					80	
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Glu	Ser	Glu	
5					85					90					95		
	Asn	Met	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala	
					100				105					110			
	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp	
					115				120					125			
10	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
	130						135						140				
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr	
	145					150					155				160		
	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Ser	
15					165					170					175		
	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp	Lys	Val	Ser	Trp	Tyr	
					180				185					190			
	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn	
					195				200					205			
20	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	
	210						215						220				
	Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Asp	Glu	Ala	
	225					230					235				240		
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val	
25					245					250					255		
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	
					260				265					270			
	Gly	Gly	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys	Gly	Ala	Ala	Ala	His	His	
					275				280					285			
30	His	His	His	His													
	290																
	<210>	37															
	<211>	120															
	<212>	БЕЛОК															
35	<213>	Искусственная															
	<220>																
	<223>	Аминокислотная последовательность															
	<400>	37															
	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
40	1				5					10					15		
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Ile	Arg	Ser	Tyr	
					20					25					30		
	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
					35					40					45		
45	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
	50						55						60				
	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Glu	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
	65					70						75				80	

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110
5 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 38
<211> 120
<212> БЕЛОК
10 <213> Искусственная
<220>
<223> Аминокислотная последовательность NYA-1143-VH02
<400> 38
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
15 1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Arg Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
20 Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser 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 His Cys
25 85 90 95
Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
30 <210> 39
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная
<220>
35 <223> Аминокислотная последовательность NYA-1143-VH03
<400> 39
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 Ser Ile Arg Ser Tyr
40 20 25 30
Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
45 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Glu Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

5 <210> 40
<211> 111
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная
<220>

10 <223> АМИНОКИСЛОТНАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ NYA-1143-VL01
<400> 40
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Trp
15 20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
20 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Ala Pro Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
25 100 105 110

<210> 41
<211> 876
<212> ДНК
<213> Искусственная

30 <220>
<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYA-2044
<400> 41
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcggg 60
gaggtacagc tgggtggaatc cggtggaggc cttgtgcaac cgggaggctc cctgcgactc 120
35 tcttgcgccg catctggcctt ttccatacga tcctacgata ttcattgggt ccgactcgcc 180
cctggcaaaag gtcttgaatg ggttgccact atctcctacg acgggtctca gaaatattat 240
gcggattcag tgaaggggcg gttcacaatt tcacgagacg agtcaaagaa tacactgtac 300
ctccaaatga attcactgag agccgaggat actgcagtct atcattgtgc aagagggtcc 360
tcaggccact acgaggcctt tgatatatgg ggccaaggca ccttggtaac cgttagtagc 420
40 ggagggtggag gaagcggagg cggcggttcc ggaggagggtg gaagtcaatc cgttctgact 480
cagccaccct cctgtgagtgc agcgccctgga cagaagggtca caatatcatg ttctggctct 540
tcaagcaaca tcggaaactg gtacgtgagc tggtagcagc agtccccg cagggcgccc 600
aagcttctga tatatgacaa caacaaacgg ccagtgga tccctgacag attcagtggtg 660
tctaaaagtg gtacaagcgc taccctgggt atcaccggat tgcagaccgg agatgaggcg 720
45 gactattatt gcggaacctg ggactccagc ctgagcgctc cctgggtttt cggcgagggt 780
actaagggtta cgtcttggg cgcgggccgca ggtgcagggt gtgattacaa agatgatgac 840
gataaagggtg cagcgggcgca tcaccatcat caccac 876
<210> 42

<211> 876

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

5 <223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYA-2045

<400> 42

atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcggg 60

gaggtacagc tgggtggaatc cgggtggaggc cttgtgcaac cgggaggctc cctgcgactc 120

tcttgcgccg catctggctt ttccatacga tcctacgata ttcatagggt ccgactcgcc 180

10 cctggcaaaag gtcttgaatg ggttgccact atctcctacg acgggtctca gaaatattat 240

gcggattcag tgaaggggscg gttcacaatt tcacgagacg agtcaaagaa tacactgtac 300

ctccaaatga attcactgag agccgaggat actgcagtct atcattgtgc aagagggtcc 360

tcaggccact acgaggcctt tgatatatgg ggccaaggca ccttggtaac cgttagtagc 420

ggagggtggag gaagcggagg cggcggttcc ggaggagggtg gaagtcaatc cgttctgact 480

15 cagccaccct cgcctctgg caccgccggc caacgggtca caatatcatg ttctggctct 540

tcaagcaaca tcggaaactg gtacgtgagc tggtagcagc agtcccccg caggcgccc 600

aagcttctga tatatgacaa caacaaacgg ccagtgagg ttcctgacag attcagtggg 660

tctaaaagtg gtacaagcgc tagcctggcc ataagtggtc tgcagagtga agatgaggcg 720

gactattatt gcggaacctg ggactccagc ctgagcgctc cctgggtttt cggcgagggt 780

20 actaagctga ccgtcttggg cgcggccgca ggtgcagggt gtgattacaa agatgatgac 840

gataaagggt cagcggcgca tcaccatcat caccac 876

<210> 43

<211> 876

<212> ДНК

25 <213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYA-2047

<400> 43

atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcggg 60

30 caagtacagc tgggtggaatc cgggtggaggc gtggtccagc cgggacgcag cttgagactg 120

tcctgcgctg catctggctt ttccatacga tcctacgata tgactgggt tcgccaagcc 180

cctggcaaaag gtcttgaatg ggttgccact atctcctacg acgggtctca gaaatattac 240

gcggattcag tgaaggggscg gttcacaatt tcacgggaca attcaaagaa taccttgtat 300

ctccagatgt cttcactgag agccgaggat actgcagtct atcattgtgc aagagggtcc 360

35 tcaggccact acgaggcctt tgatatatgg ggccaaggca ccttggtaac cgttagtagc 420

ggagggtggag gaagcggagg cggcggttcc ggaggagggtg gaagtcaatc cgttctgact 480

cagccaccct ccgtgagtg agcgcctgga cagaagggtca caatatcatg ttctggctct 540

tcaagcaaca tcggaaactg gtacgtgagc tggtagcagc agtcccccg caggcgccc 600

aagcttctga tatatgacaa caacaaacgg ccagtgaggaa tccctgacag attcagtggg 660

40 tctaaaagtg gtacaagcgc taccctgggt atcaccggat tgcagaccgg agatgaggcg 720

gactattatt gcggaacctg ggactccagc ctgagcgctc cctgggtttt cggcgagggt 780

actaagggtta ccgtcttggg cgcggccgca ggtgcagggt gtgattacaa agatgatgac 840

gataaagggt cagcggcgca tcaccatcat caccac 876

<210> 44

45 <211> 876

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYA-2048

<400> 44

	atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcgga	60
	caagttcaac	tcgtggaatc	tgggtggagg	gtggtacaac	caggccggtc	acttagactg	120
5	tcctgcgctg	cgagtggatt	ttccatcaga	tcttacgaca	tgactgggt	tcgccaagca	180
	cccggaaagg	gttttgaatg	ggtggctacg	atctcctacg	atggatccca	gaagtattac	240
	gccgacagcg	tcaagggccg	atttacaata	tcacgggaca	attcaaagaa	taccttgtat	300
	ctccagatgt	cttcactgag	agccgaggat	actgcagtct	atcattgtgc	aagagggtcc	360
	tcaggccact	acgaggcctt	tgatatatgg	ggccaaggca	ccttggtaac	cgttagtagc	420
10	ggagggtggag	gaagcgagg	cggcggttcc	ggaggagggtg	gaagtcaatc	cgttctgact	480
	cagccaccct	ccgcctctgg	caccccgggc	caacgggtca	caatatcatg	ttctggctct	540
	tcaagcaaca	tcggaaactg	gtacgtgagc	tggtaccagc	agctccccgg	cacggcgccc	600
	aagcttctga	tatatgacaa	caacaaacgg	cccagtggag	ttcctgacag	attcagtggg	660
	tctaaaagtg	gtacaagcgc	tagcctggcc	ataagtggtc	tgacagagtga	agatgaggcg	720
15	gactattatt	gcggaacctg	ggactccagc	ctgagcgctc	cctgggtttt	cggcgagggt	780
	actaagctga	ccgtcttggg	cgcggccgca	ggtgcagggtg	gtgattacaa	agatgatgac	840
	gataaagggtg	cagcggcgca	tcaccatcat	caccac			876

<210> 45

<211> 876

20 <212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYA-2060

<400> 45

25	atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcggt	60
	gaggtagacg	tggtggaatc	cggtggaggc	cttgtgcaac	cgggagggtc	cctgcgactc	120
	tcttgcgccg	catctggctt	ttccatacga	tcctacgata	ttcattgggt	ccgacaagcc	180
	cctggcaaaag	gtcttgaatg	ggttgccact	atctcctacg	acgggtctca	gaaatattat	240
	gcggattcag	tgaaggggcg	gttcacaatt	tcacgagacg	agtcaaagaa	tacactgtac	300
30	ctccaaatga	attcactgag	agccgaggat	actgcagtct	atcattgtgc	aagagggtcc	360
	tcaggccact	acgaggcctt	tgatatatgg	ggccaaggca	ccttggtaac	cgttagtagc	420
	ggagggtggag	gaagcgagg	cggcggttcc	ggaggagggtg	gaagtcaatc	cgttctgact	480
	cagccaccct	ccgtgagtg	agcgcttgga	cagaagggtca	caatatcatg	ttctggctct	540
	tcaagcaaca	tcggaaactg	gtacgtgagc	tggtaccagc	agctccccgg	cacggcgccc	600
35	aagcttctga	tatatgacaa	caacaaacgg	cccagtggaa	tccctgacag	attcagtggg	660
	tctaaaagtg	gtacaagcgc	taccctgggt	atcaccggat	tgacagaccg	agatgaggcg	720
	gactattatt	gcggaacctg	ggactccagc	ctgagcgctc	cctgggtttt	cggcgagggt	780
	actaagggtta	ccgtcttggg	cgcggccgca	ggtgcagggtg	gtgattacaa	agatgatgac	840
	gataaagggtg	cagcggcgca	tcaccatcat	caccac			876

40 <210> 46

<211> 876

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

45 <223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYA-2061

<400> 46

	atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcggt	60
	gaggtagacg	tggtggaatc	cggtggaggc	cttgtgcaac	cgggagggtc	cctgcgactc	120

	tcttgcgccg catctggctt ttccatacga tcctacgata ttcattgggt cgcacaagcc	180
	cctggcaaaag gtcttgaatg ggttgccact atctcctacg acgggtctca gaaatattat	240
	gcggattcag tgaaggggcg gttcacaatt tcacgagacg agtcaaagaa tacactgtac	300
	ctccaaatga attcactgag agccgaggat actgcagtct atcattgtgc aagaggggtcc	360
5	tcaggccact acgaggcctt tgatatatgg ggccaaggca ccttggtaac cgtagtagc	420
	ggaggtggag gaagcggagg cggcgggtcc ggaggagggt gaagtcaatc cgttctgact	480
	cagccaccct ccgcctctgg caccgcgggc caacgggtca caatatcatg ttctggctct	540
	tcaagcaaca tcggaaactg gtacgtgagc tggtagcagc agtcccccg cagggcgccc	600
	aagcttctga tatatgacaa caacaaacgg ccagtgagg ttcctgacag attcagtggg	660
10	tctaaaagtg gtacaagcgc tagcctggcc ataagtggc tgacagagtga agatgaggcg	720
	gactattatt gcggaacctg ggactccagc ctgagcgctc cctgggtttt cggcggagggt	780
	actaagctga ccgtcttggg cgcggccgca ggtgcagggt gtgattacaa agatgatgac	840
	gataaagggt cagcggcgca tcaccatcat caccac	876
	<210> 47	
15	<211> 292	
	<212> БЕЛОК	
	<213> Искусственная	
	<220>	
	<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYA-2044	
20	<400> 47	
	Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp	
	1 5 10 15	
	Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val	
	20 25 30	
25	Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser	
	35 40 45	
	Ile Arg Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Leu Ala Pro Gly Lys Gly	
	50 55 60	
	Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Tyr	
30	65 70 75 80	
	Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Glu Ser Lys	
	85 90 95	
	Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala	
	100 105 110	
35	Val Tyr His Cys Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp	
	115 120 125	
	Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly	
	130 135 140	
	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr	
40	145 150 155 160	
	Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser	
	165 170 175	
	Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Trp Tyr Val Ser Trp Tyr	
	180 185 190	
45	Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn	
	195 200 205	
	Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly	
	210 215 220	

RU 2 840 407 C1

Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala
 225 230 235 240
 Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Pro Trp Val
 245 250 255
 5 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala
 260 265 270
 Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His
 275 280 285
 His His His His
 10 290
 <210> 48
 <211> 292
 <212> БЕЛЮК
 <213> Искусственная
 15 <220>
 <223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYA-2045
 <400> 48
 Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
 1 5 10 15
 20 Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 20 25 30
 Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser
 35 40 45
 Ile Arg Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Leu Ala Pro Gly Lys Gly
 25 50 55 60
 Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Tyr
 65 70 75 80
 Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Glu Ser Lys
 85 90 95
 30 Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
 100 105 110
 Val Tyr His Cys Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp
 115 120 125
 Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 35 130 135 140
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr
 145 150 155 160
 Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser
 165 170 175
 40 Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Trp Tyr Val Ser Trp Tyr
 180 185 190
 Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn
 195 200 205
 Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
 45 210 215 220
 Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala
 225 230 235 240
 Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Pro Trp Val

RU 2 840 407 C1

					245					250					255		
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	
				260					265					270			
5	Gly	Gly	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys	Gly	Ala	Ala	Ala	His	His	
			275					280					285				
	His	His	His	His													
		290															
	<210>	49															
	<211>	246															
10	<212>	БЕЛОК															
	<213>	Искусственная															
	<220>																
	<223>	Полноразмерная аминокислотная последовательность														NYA-0082	
	<400>	49															
15	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
	1				5					10					15		
	Ser	Leu	Thr	Pro	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Ile	Arg	Ser	Tyr	
				20					25					30			
	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
20			35					40					45				
	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Phe	Ala	Asp	Ser	Val	
		50					55					60					
	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Glu	Ser	Glu	Asn	Met	Val	Tyr	
	65					70					75				80		
25	Leu	Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	His	Cys	
					85					90					95		
	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	
			100						105					110			
	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	
30			115					120					125				
	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	
		130					135					140					
	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	
	145					150					155				160		
35	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Asn	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Arg	Leu	Pro	
				165						170					175		
	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn	Lys	Arg	Pro	Ser	
			180						185				190				
	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Thr	
40			195					200					205				
	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	
		210					215					220					
	Gly																

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYA-2047

5 <400> 50

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

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

10 Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser
35 40 45

Ile Arg Ser Tyr Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
50 55 60

15 Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

20 Val Tyr His Cys Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp
115 120 125

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

25 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr
145 150 155 160

Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser
165 170 175

Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Trp Tyr Val Ser Trp Tyr
180 185 190

30 Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn
195 200 205

Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
210 215 220

35 Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala
225 230 235 240

Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Pro Trp Val
245 250 255

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala
260 265 270

40 Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His
275 280 285

His His His His
290

<210> 51

45 <211> 292

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYA-2048

<400> 51

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

5 Val Leu Ser Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
20 25 30

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser
35 40 45

10 Ile Arg Ser Tyr Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
85 90 95

15 Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr His Cys Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp
115 120 125

20 Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr
145 150 155 160

Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser
165 170 175

25 Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Trp Tyr Val Ser Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn
195 200 205

30 Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
210 215 220

Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala
225 230 235 240

Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Pro Trp Val
245 250 255

35 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala
260 265 270

Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His
275 280 285

His His His His

40 290

<210> 52

<211> 292

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

45 <220>

<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYA-2060

<400> 52

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

RU 2 840 407 C1

[illegible]

RU 2 840 407 C1

	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser
				35				40					45			
	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
			50				55					60				
5	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Tyr
	65					70				75					80	
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Glu	Ser	Lys
					85					90					95	
	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
10				100					105					110		
	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp
			115					120					125			
	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
		130					135					140				
15	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr
	145					150				155					160	
	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser
					165					170					175	
	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr
20				180					185				190			
	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn
			195					200					205			
	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly
		210					215					220				
25	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala
	225					230				235					240	
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val
					245					250					255	
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala
30				260					265					270		
	Gly	Gly	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys	Gly	Ala	Ala	Ala	His	His
			275					280					285			
	His	His	His	His												
				290												
35	<210>	54														
	<211>	8														
	<212>	БЕЛОК														
	<213>	Искусственная														
	<220>															
40	<223>	Аминокислотная последовательность	NYA-0001-CDRH1													
	<400>	54														
	Gly	Phe	Ser	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp								
	1					5										
	<210>	55														
45	<211>	8														
	<212>	БЕЛОК														
	<213>	Искусственная														
	<220>															

<223> Аминокислотная последовательность NYA-0001-CDRH2
 <400> 55
 Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys
 1 5
 5 <210> 56
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 10 <223> Аминокислотная последовательность NYA-0001-CDRH3
 <400> 56
 Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 57
 15 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность NYA-0001-CDRL1
 20 <400> 57
 Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr
 1 5
 <210> 58
 <211> 3
 25 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность NYA-0001-CDRL2
 <400> 58
 30 Asp Asn Asn
 1
 <210> 59
 <211> 12
 <212> БЕЛОК
 35 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность NYA-0001-CDRL3
 <400> 59
 Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Pro Trp Val
 40 1 5 10
 <210> 60
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 45 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность NYA-2023-CDRL1
 <400> 60
 Ser Ser Asn Ile Gly Asn Trp Tyr

1 5
 <210> 61
 <211> 12
 <212> БЕЛОК
 5 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность NYA-2027-CDRL3
 <400> 61
 Gly Ser Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Pro Trp Val
 10 1 5 10
 <210> 62
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 15 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность NYA-1154-CDRH3
 <400> 62
 Ala Arg Gly Ser Ser Asn His Tyr Glu Ala Phe Asp Ile
 1 5 10
 20 <210> 63
 <211> 12
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 25 <223> Аминокислотная последовательность NYA-1154-CDRL3
 <400> 63
 Gly Ala Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Pro Trp Val
 1 5 10
 30 <210> 64
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность NYA-0035-CDRL1
 35 <400> 64
 Ser Ser Asn Ile Gly Asn Trp Lys
 1 5
 <210> 65
 <211> 867
 40 <212> ДНК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYC-0003
 <400> 65
 45 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcggc 60
 gaagtccagc tgttgagtc aggtggcgga ttggtgcaac ctggcgggtc actgaggctg 120
 agttgtgcag ctacggcgtt cacattctct acgtatcaga tgagctgggt gagacaggct 180
 ccaggaaagg gtctggaatg ggtcagcggg attgtgtcta gcggtggctc cactgcctat 240

	gccgatagcg taaaaggccg ctttacgatc tctcgggaca actctaagaa cacactctat	300
	ctgcagatga attcccttag agccgaagat accgccgtgt actactgtgc tggggaactg	360
	ctcccgatatt acggtatgga cgtttggggc caaggcacca ctgtcacagt gagttccggt	420
	ggaggcggggt caggcgaggg cggtagtgga ggtggaggat cacaaagcga gctgacacag	480
5	cctaggtccg tatccggaag tccagggcag agcgtcacca tcagctgcac tggcacctct	540
	cgagatgtcg gcggatacaa ctacgtgtct tggatatcagc agcatcccgg caaagcgccc	600
	aaactcatca tacacgacgt gattgagcgg tccagtgggg ttcccgatcg tttcagcggg	660
	tcaaagtccg gaaataccgc aagcctgacc atttctgggc ttcaggcaga ggatgaggct	720
	gactactact gctggctcctt tgccggggagc tattacgtgt ttgggacagg gactgacgtg	780
10	actgttctgg gcgcgggccgc aggtgcaggt ggtgattaca aagatgatga cgataaaggt	840
	gcagcggcgc atcaccatca tcaccac	867
	<210> 66	
	<211> 867	
	<212> ДНК	
15	<213> Искусственная	
	<220>	
	<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYC-0004	
	<400> 66	
	atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcggc	60
20	gaagtccagc tgttgagtc aggtggcggg ttggtgcaac ctggcgggtc actgaggctg	120
	agttgtgcag ctagcggtt cacattctct acgtatcaga tgagctgggt gagacaggct	180
	ccaggaaagg gtctggaatg ggtcagcggg attgtgtcta gcggtggctc cactgcctat	240
	gccgatagcg taaaaggccg ctttacgatc tctcgggaca actctaagaa cacactctat	300
	ctgcagatga attcccttag agccgaagat accgccgtgt actactgtgc tggggaactg	360
25	ctcccgatatt acggtatgga cgtttggggc caaggcacca ctgtcacagt gagttccggt	420
	ggaggcggggt caggcgaggg cggtagtgga ggtggaggat cacaaagcga gctgacacag	480
	cctaggtccg tatccggaag tccagggcag agcgtcacca tcagctgcac tggcaccgag	540
	cgagatgtcg gcggatacaa ctacgtgtct tggatatcagc agcatcccgg caaagcgccc	600
	aaactcatca tacacgacgt gattgagcgg tccagtgggg ttcccgatcg tttcagcggg	660
30	tcaaagtccg gaaataccgc aagcctgacc atttctgggc ttcaggcaga ggatgaggct	720
	gactactact gctggctcctt tgccgggggc tattacgtgt ttgggacagg gactgacgtg	780
	actgttctgg gcgcgggccgc aggtgcaggt ggtgattaca aagatgatga cgataaaggt	840
	gcagcggcgc atcaccatca tcaccac	867
	<210> 67	
35	<211> 289	
	<212> БЕЛОК	
	<213> Искусственная	
	<220>	
	<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYC-0003	
40	<400> 67	
	Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp	
	1 5 10 15	
	Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val	
	20 25 30	
45	Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr	
	35 40 45	
	Phe Ser Thr Tyr Gln Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly	
	50 55 60	

RU 2 840 407 C1

Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Ser Ser Gly Gly Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
 85 90 95
 5 Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
 100 105 110
 Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Glu Leu Leu Pro Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 10 130 135 140
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Glu Leu Thr Gln
 145 150 155 160
 Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys
 165 170 175
 15 Thr Gly Thr Ser Arg Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr
 180 185 190
 Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile His Asp Val Ile
 195 200 205
 Glu Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
 20 210 215 220
 Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala
 225 230 235 240
 Asp Tyr Tyr Cys Trp Ser Phe Ala Gly Ser Tyr Tyr Val Phe Gly Thr
 245 250 255
 25 Gly Thr Asp Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp
 260 265 270
 Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His
 275 280 285
 His
 30 <210> 68
 <211> 289
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 35 <223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYC-0004
 <400> 68
 Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
 1 5 10 15
 Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 40 20 25 30
 Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
 35 40 45
 Phe Ser Thr Tyr Gln Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 50 55 60
 45 Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Ser Ser Gly Gly Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
 85 90 95

RU 2 840 407 C1

	Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala	
	100	105 110
	Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Glu Leu Leu Pro Tyr Tyr Gly Met Asp Val	
	115	120 125
5	Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser	
	130	135 140
	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Glu Leu Thr Gln	
	145	150 155 160
	Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys	
10		165 170 175
	Thr Gly Thr Glu Arg Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr	
	180	185 190
	Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile His Asp Val Ile	
	195	200 205
15	Glu Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly	
	210	215 220
	Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala	
	225	230 235 240
	Asp Tyr Tyr Cys Trp Ser Phe Ala Gly Gly Tyr Tyr Val Phe Gly Thr	
20		245 250 255
	Gly Thr Asp Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp	
	260	265 270
	Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His	
	275	280 285
25	His	
	<210> 69	
	<211> 876	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная	
30	<220>	
	<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYA-0001	
	<400> 69	
	atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga	60
	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgacaccc	120
35	tctgtttcag cgtctggatt ctccatccgt agttatgata tacactgggt ccgccaggct	180
	ccaggcaagg ggctagagtg ggtggccact atatcatatg atggaagtca gaagtacttc	240
	gcagactccg tgaagggccg atttaccatc ttcagagacg aatcggagaa catggtgtat	300
	ctgcaaatga gcggcctgag agttgaggac acggctgttt atcactgtgc gagagggagt	360
	agtggtcatt atgaggcttt tgatatctgg ggccaaggga caatgggtcac cgtctcttca	420
40	ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggcagc ggcggtggcg ggagtcagtc tgtgttgacg	480
	cagccgccct cagtgtctgc ggccccagga cagaagggtca ccatctcctg ctctggaagc	540
	agctccaaca ttgggaataa ttatgtatcc tgggtaccagc agctcccagg aacagcccc	600
	aaactcctca tttatgacaa taataagcga ccctcaggga ttcctgaccg attctctggc	660
	tccaagtctg gcacgtcagc caccctgggc atcaccggac tccagactgg ggacgaggcc	720
45	gattattact gcggaacatg ggatagcagc ctgagtcccc cttgggtgtt cggcggaggg	780
	accaagggtca ccgtcctagg cgcggccgca ggtgcagggt gtgattacaa agatgatgac	840
	gataaagggtg cagcggcgca tcaccatcat caccac	876
	<210> 70	

<211> 292

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

5 <223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYA-0001

<400> 70

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val

10 20 25 30

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Thr Pro Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ser

35 40 45

Ile Arg Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

50 55 60

15 Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Phe

65 70 75 80

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Glu Ser Glu

85 90 95

Asn Met Val Tyr Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala

20 100 105 110

Val Tyr His Cys Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp

115 120 125

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

25 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr

145 150 155 160

Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser

165 170 175

Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser Trp Tyr

30 180 185 190

Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn

195 200 205

Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly

210 215 220

35 Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala

225 230 235 240

Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Pro Trp Val

245 250 255

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala

40 260 265 270

Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His

275 280 285

His His His His

290

45 <210> 71

<211> 738

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность HC1

<400> 71

	atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcgac	60
5	aaaactcaca	catgcccacc	ctgcccagca	cctgaagccg	cagggggacc	ctcagtcttc	120
	ctcttccccc	caaaaaccaa	ggacaccctc	atgatctccc	ggaccctga	ggtcacatgc	180
	gtggtggtgt	cagtgaacca	cgaagaccct	gaggtcaagt	tcaactggta	cgtggacggc	240
	gtggagggtgc	ataatgccaa	gacaaaagccc	cgggaggagc	agtacaacag	cacgtaccgg	300
	gtggtcagcg	tcctcaccgt	cctgcaccag	gactggctga	atggcaagga	gtacaagtgc	360
10	aaggtctcca	acaaaagccct	cccagccccc	atcgagaaaa	ccatctccaa	agccaaaggc	420
	cagccccggg	aaccacaggt	gtacgtgctg	ccccatccc	gggacgagct	gaccaagaac	480
	caggtcagcc	tgctgtgcct	ggtcaaaaggc	ttctatccca	gcgacatcgc	cgtggagtgg	540
	gagagcaatg	gccagcccga	gaacaactac	ctgacctggc	ctcccgctgct	ggactccgac	600
	ggctccttct	tcctctacag	caagctcacc	gtggacaaga	gcaggtggca	gcagggcaac	660
15	gtcttctcat	gctccgtgat	gcatgaggct	ctgcacaacc	actacacca	gaagagcctc	720
	tcctgtctc	ccggcaag					738

<210> 72

<211> 2235

<212> ДНК

20 <213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYF-0016-HC2

<400> 72

	atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcgga	60
25	gaggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctgggaggtc	cctgacaccc	120
	tcctgttcag	cgtctggatt	ctccatccgt	agctatgata	tacactgggt	ccgcctggct	180
	ccaggcaagg	ggctagagtg	ggtggccact	atatcatatg	atggaagtca	gaagtacttc	240
	gcagactccg	tgaagggccg	atctaccatc	ttcagagacg	aatcggagaa	catggtgtat	300
	ctgcaaatga	gcggcctgag	agttgaggac	acggctgttt	atcactgtgc	gagagggagt	360
30	agtggtcatt	atgaggcttt	tgatatctgg	ggccaaggga	caatggtcac	cgtctcttca	420
	ggtggaggcg	gttcaggcgg	aggtggcagc	ggcgggtggc	ggagtcagtc	tgtgttgacg	480
	cagccgccct	cagtgtctgc	ggccccagga	cagaagggtca	ccatctcctg	ctctggaagc	540
	agctccaaca	ttgggaattg	gtatgtatcc	tggtaccagc	agctcccagg	aacagccccc	600
	aaactcctca	tttatgacaa	taataagcga	ccctcaggga	ttcctgaccg	attctctggc	660
35	tccaagtctg	gcacgtcagc	caccctgggc	atcaccggac	tccagactgg	ggacgaggcc	720
	gattattact	gcggaacatg	ggatagcagc	ctgagtggcc	cttgggtgtt	cggcggaggg	780
	accaagggtca	ccgtcctagg	gggaggcggt	tcagaagtgc	agctggtgga	atccgggggg	840
	ggcctggtgc	agcctggggg	gagcctgaga	ctgagttgtg	ccgcctctgg	ggtgacattt	900
	aactactatg	gcatgtcttg	gatccgccag	gcacctggaa	agggcctgga	gtgggtggcc	960
40	agcatcacta	ggtccggcgg	gcgaatctac	tatcccgaca	gcgtcaaggg	caggttcaca	1020
	atttcccgcg	agaacacaca	gaaaactctg	tacctgcaga	tgaatagcct	gagagccgaa	1080
	gatacagctg	tgtactattg	cactctggac	ggcagggatg	ggtgggtcgc	ctattggggg	1140
	cagggaaccc	tggtgacagt	cagctccgga	ggaggaggat	ctggcggagg	aggcagtggg	1200
	ggaggcgggt	caaaactttat	gctcactcag	ccgtcctctg	tttctggcgt	acctggccaa	1260
45	cgggtgacca	ttagctgtac	gggtaatacc	gggaatatcg	ggtctaacta	cgtgaactgg	1320
	tatcagcagc	ttccaggggac	agctcccaaag	ttgctgatct	atcgcgacga	caaaagaccc	1380
	tcaggggtcc	ctgaccgatt	tagtggcagc	aaaagcggtg	cttccgcttc	cctggcgata	1440
	accggctttc	aggccgaaga	tgaggcagac	tactattgcc	agtcatattc	cagcggcttc	1500

	atcttcggag	gcggaactaa	gctgacagt	ttggcagccg	agcccaaadc	ttctgacaaa	1560
	actcacacat	gcccaccctg	cccagcacct	gaagccgcag	ggggaccctc	agtcttcctc	1620
	ttccccccaa	aaccaagga	cacctcatg	atctcccga	cccctgaggt	catatgcgtg	1680
	gtggtgtcag	tgagccacga	agaccctgag	gtcaagttca	actggtacgt	ggacggcgtg	1740
5	gaggtgcata	atgccaagac	aaagccccg	gaggagcagt	acaacagcac	gtaccgggtg	1800
	gtcagcgtcc	tcaccgtcct	gcaccaggac	tggctgaatg	gcaaggagta	caagtgcgaag	1860
	gtctccaaca	aagccctccc	agccccatc	gagaaaacca	tctccaaagc	caaaggccag	1920
	ccccgggaac	cacaggtgta	cgtgtacccc	ccatcccggg	acgagctgac	caagaaccag	1980
	gtcagcctga	cctgcctggg	caaaggcttc	tatcccagcg	acatcgccgt	ggagtgggag	2040
10	agcaatggcc	agcccgagaa	caactacaag	accacccctc	ccgtgctgga	ctccgacggc	2100
	tccttcgccc	tcgtgagcaa	gctcaccgtg	gacaagagca	ggtggcagca	gggcaacgtc	2160
	ttctcatgct	ccgtgatgca	tgaggctctg	cacaaccact	acaccagaa	gagcctctcc	2220
	ctgtctcccc	gcaag					2235
	<210>	73					
15	<211>	2235					
	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная					
	<220>						
	<223>	Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYF-0019-NC2					
20	<400>	73					
	atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcgga	60
	gaggtgcagc	tgggtgagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctgggaggtc	cctgacaccc	120
	tcctgttcag	cgtctggatt	ctccatccgt	agctatgata	tacactgggt	ccgcctggct	180
	ccaggcaagg	ggctagagtg	ggtggccact	atatcatatg	atggaagtca	gaagtacttc	240
25	gcagactccg	tgaagggccg	atttaccatc	ttcagagacg	aatcggagaa	catggtgtat	300
	ctgcaaatga	gcggcctgag	agttgaggac	acggctgttt	atcactgtgc	gagagggagt	360
	agtggtcatt	atgaggcttt	tgatatctgg	ggccaaggga	caatggtcac	cgtctcttca	420
	ggtggaggcg	gttcaggcgg	aggtggcagc	ggcgggtggc	ggagtccagc	tgtgttgacg	480
	cagccgccct	cagtgtctgc	ggccccagga	cagaaggcca	ccatctcctg	ctctggaagc	540
30	agctccaaca	ttgggaattg	gtatgtatcc	tgggtaccagc	ggctcccagg	aacagccccc	600
	aaactcctca	tttatgacaa	taataagcga	ccctcaggga	ttcctgaccg	attctctggc	660
	tccaagtctg	gcacgtcagc	cacctggggc	atcaccggac	tccagactgg	ggacgaggcc	720
	gattattact	gcggaacatg	ggatagcagc	ctgagtgcgc	cttgggtgtt	cggcggaggg	780
	accaaggcca	ccgtcctagg	gggaggcggt	tcagaagtgc	agctggtgga	atccgggggg	840
35	ggcctggtgc	agcctggggg	gagcctgaga	ctgagttgtg	ccgcctctgg	ggtgacattt	900
	aactactatg	gcatgtcttg	gatccgccag	gcacctggaa	agggcctgga	gtgggtggcc	960
	agcatcacta	ggtccggcgg	gcgaatctac	tatcccagca	gcgtcaaggg	caggttcaca	1020
	atttcccgcg	agaacacaca	gaaaactctg	tacctgcaga	tgaatagcct	gagagccgaa	1080
	gatacagctg	tgtactattg	cactctggac	ggcagggatg	ggtgggtcgc	ctattggggg	1140
40	cagggaaacc	tgggtgacagt	cagctccgga	ggaggaggat	ctggcggagg	aggcagtggg	1200
	ggaggcgggg	caaactttat	gctcactcag	ccgtcctctg	tttctggcgt	acctggccaa	1260
	cgggtgacca	ttagctgtac	gggtaatacc	gggaatatcg	ggtctaacta	cgtgaactgg	1320
	tatcagcagc	ttccaggggc	agctcccaag	ttgtgtatct	atcgcgacga	caaaagaccc	1380
	tcaggggtcc	ctgaccgatt	tagtggcagc	aaaagcggta	cttccgcttc	cctggcgata	1440
45	accggctttc	aggccgaaga	tgaggcagac	tactattgcc	agtcatatcc	cagcggcttc	1500
	atcttcggag	gcggaactaa	gctgacagt	ttggcagccg	agcccaaadc	ttctgacaaa	1560
	actcacacat	gcccaccctg	cccagcacct	gaagccgcag	ggggaccctc	agtcttcctc	1620
	ttccccccaa	aaccaagga	cacctcatg	atctcccga	cccctgaggt	catatgcgtg	1680

	gtggtgtcag	tgagccacga	agaccctgag	gtcaagttca	actggtacgt	ggacggcgtg	1740
	gaggtgcata	atgccaagac	aaagccccgg	gaggagcagt	acaacagcac	gtaccgggtg	1800
	gtcagcgtcc	tcaccgtcct	gcaccaggac	tggctgaatg	gcaaggagta	caagtgcaag	1860
	gtctccaaca	aagccctccc	agcccccatc	gagaaaacca	tctccaaagc	caaaggccag	1920
5	ccccgggaac	cacaggtgta	cgtgtacccc	ccatccccgg	acgagctgac	caagaaccag	1980
	gtcagcctga	cctgcctggt	caaaggttcc	tatcccagcg	acatcgccgt	ggagtgggag	2040
	agcaatggcc	agcccgagaa	caactacaag	accacccttc	ccgtgctgga	ctccgacggc	2100
	tccttcgccc	tcgtgagcaa	gctcaccgtg	gacaagagca	ggtggcagca	gggcaacgtc	2160
	ttctcatgct	ccgtgatgca	tgaggctctg	cacaaccact	acaccagaa	gagcctctcc	2220
10	ctgtctcccc	gcaag					2235
	<210>	74					
	<211>	2235					
	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная					
15	<220>						
	<223>	Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYF-0022-НС2					
	<400>	74					
	atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcggg	60
	gaggtgcagc	tgggtggagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctgggaggtc	cctgacaccc	120
20	tcctgttcag	cgtctggatt	ctccatccgt	agctatgata	tacactgggt	ccgcctggct	180
	ccaggcaagg	ggctagagtg	ggtggccact	atatcatatg	atggaagtca	gaagtacttc	240
	gcagactccg	tgaagggccg	atttaccatc	ttcagagacg	aatcgagaa	catggtgtat	300
	ctgcaaatga	gcggcctgag	agttgaggac	acggctgttt	atcactgtgc	gagagggagt	360
	agtggtcatt	atgaggcttt	tgatatctgg	ggccaaggga	caatggtcac	cgtctcttca	420
25	ggtggaggcg	gttcaggcgg	aggtggcagc	ggcgggtggc	ggagtcaagc	tgtgttgacg	480
	cagccgccct	cagtgtctgc	ggccccagga	cagaagggtc	ccatctcctg	ctctggaagc	540
	agctccaaca	ttgggaataa	ttatgtatcc	tggtaccagc	agctcccagg	aacagccccc	600
	aaactcctca	tttatgacaa	taataagcga	ccctcaggga	ttcctgaccg	attctctggc	660
	tccaagtctg	gcacgtcagc	caccctgggc	atcaccggac	tccagactgg	ggacgaggcc	720
30	gattattact	gcggaacatg	ggatagcagc	ctgagtgtcc	cttgggtgtt	cggcgagggg	780
	accaaggtca	ccgtcctagg	gggaggcggg	tcagaagtgc	agctggtgga	atccgggggg	840
	ggcctggtgc	agcctggggg	gagcctgaga	ctgagttgtg	ccgcctctgg	ggtgacattt	900
	aactactatg	gcatgtcttg	gatccgccag	gcacctggaa	agggcctgga	gtgggtggcc	960
	agcatcacta	ggtccggcgg	gcgaatctac	tatcccgaca	gcgtcaaggg	caggttcaca	1020
35	atctcccgcg	agaacacaca	gaaaactctg	tacctgcaga	tgaatagcct	gagagccgaa	1080
	gatacagctg	tgtactattg	cactctggac	ggcagggatg	ggtgggtcgc	ctattggggg	1140
	cagggaaccc	tgggtgacagt	cagctccgga	ggaggaggat	ctggcgaggg	aggcagtggg	1200
	ggaggcggtg	caaactttat	gctcactcag	ccgtcctctg	tttctggcgt	acctggccaa	1260
	cgggtgacca	ttagctgtac	gggtaatacc	gggaatatcg	ggtctaacta	cgtgaactgg	1320
40	tatcagcagc	ttccagggac	agctcccaag	ttgctgatct	atcgcgacga	caaaagaccc	1380
	tcagggggtcc	ctgaccgatt	tagtggcagc	aaaagcggta	cttccgcttc	cctggcgata	1440
	accggctttc	aggccgaaga	tgaggcagac	tactattgcc	agtcatattc	cagcggcttc	1500
	atcttcggag	gcggaactaa	gctgacagtg	ttggcagccg	agcccaaata	ttctgacaaa	1560
	actcacacat	gcccaccctg	cccagcacct	gaagccgcag	ggggaccctc	agtcttcctc	1620
45	ttccccccaa	aaccgaagga	caccctcatg	atctcccgga	cccctgaggg	cacatgcgtg	1680
	gtggtgtcag	tgagccacga	agaccctgag	gtcaagttca	actggtacgt	ggacggcgtg	1740
	gaggtgcata	atgccaagac	aaagccccgg	gaggagcagt	acaacagcac	gtaccgggtg	1800
	gtcagcgtcc	tcaccgtcct	gcaccaggac	tggctgaatg	gcaaggagta	caagtgcaag	1860

	gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaaggccag	1920
	ccccgggaac cacagggtgta cgtgtacccc ccatcccggg acgagctgac caagaaccag	1980
	gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag	2040
	agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacccctc ccgtgctgga ctccgacggc	2100
5	tccttcgccc tcgtgagcaa gctcacccgtg gacaagagca ggtggcagca gggcaacgtc	2160
	ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acaccagaa gaggctctcc	2220
	ctgtctcccc gcaag	2235
	<210> 75	
	<211> 2235	
10	<212> ДНК	
	<213> Искусственная	
	<220>	
	<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYF-0023-НС2	
	<400> 75	
15	atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga	60
	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgacaccc	120
	tcctgttcag cgtctggatt ctccatccgt agttatgata tacactgggt ccgccaggct	180
	ccaggcaagg ggctagagtg ggtggccact atatcatatg atggaagtca gaagtacttc	240
	gcagactccg tgaagggccg atttaccatc ttcagagacg aatcggagaa catggtgtat	300
20	ctgcaaatga gcggcctgag agttgaggac acggctgttt atcactgtgc gagagggagt	360
	agtggtcatt atgaggcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca	420
	ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggcagc ggcggtggcg ggagtcagtc tgtgttgacg	480
	cagccgccct cagtgtctgc ggccccagga cagaaggta ccatctcctg ctctggaagc	540
	agctccaaca ttgggaattg gtatgtatcc tggtagcagc agctcccagg aacagccccc	600
25	aaactcctca tttatgacaa taataagcga ccctcaggga ttcttgaccg attctctggc	660
	tccaagtctg gcacgtcagc caccctgggc atcaccggac tccagactgg ggacgaggcc	720
	gattattact gcggaacatg ggatagcagc ctgagtggcc cttgggtgtt cggcggaggg	780
	accaaggta cctgcctagg gggaggcggg tcagaagtgc agctgggtgga atccgggggg	840
	ggcctggtgc agcctggggg gagcctgaga ctgagttgtg ccgcctctgg ggtgacattt	900
30	aactactatg gcatgtcttg gatccgccag gcacctggaa agggcctgga gtgggtggcc	960
	agcatcacta ggtccggcgg gcgaatctac tatcccgaca gcgtcaaggg caggttcaca	1020
	atctcccgcg agaacacaca gaaaactctg tacctgcaga tgaatagcct gagagccgaa	1080
	gatacagctg tgtactattg cactctggac ggcagggatg ggtgggtcgc ctattggggg	1140
	cagggaaccc tgggtgacagt cagctccgga ggaggaggat ctggcggagg aggcagtggg	1200
35	ggaggcgggt caaactttat gctcactcag ccgtcctctg tttctggcgt acctggccaa	1260
	cgggtgacca ttagctgtac gggttaatacc gggaatatcg ggtctaacta cgtgaactgg	1320
	tatcagcagc ttccagggac agctcccaag ttgtgtatct atcgcgacga caaaagaccc	1380
	tcaggggtcc ctgaccgatt tagtggcagc aaaagcggta cttccgcttc cctggcgata	1440
	accggctttc aggccgaaga tgaggcagac tactattgcc agtcatattc cagcggcttc	1500
40	atcttcggag gcggaactaa gctgacagtg ttggcagccg agcccaaatac ttctgacaaa	1560
	actcacacat gccacccctg cccagcacct gaagccgcag ggggacccctc agtcttcttc	1620
	ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggc cacatgcgtg	1680
	gtggtgtcag tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg	1740
	gaggtgcata atgccaagac aaagccccgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgggtg	1800
45	gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag	1860
	gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaaggccag	1920
	ccccgggaac cacagggtgta cgtgtacccc ccatcccggg acgagctgac caagaaccag	1980
	gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag	2040

	agcaatggcc	agccccgagaa	caactacaag	accaccccctc	ccgtgctgga	ctccgacggc	2100
	tccttcgccc	tcgtgagcaa	gctcaccgtg	gacaagagca	ggtggcagca	gggcaacgtc	2160
	ttctcatgct	ccgtgatgca	tgaggctctg	cacaaccact	acaccagaa	gagcctctcc	2220
	ctgtctccccg	gcaag					2235
5	<210>	76					
	<211>	2235					
	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная					
	<220>						
10	<223>	Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYF-0027-НС2					
	<400>	76					
	atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcgga	60
	gaggtgcagc	tgggtggagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctgggaggtc	cctgacaccc	120
	tcctgttcag	cgtctggatt	ctccatccgt	agttatgata	tacactgggt	ccgccaggct	180
15	ccaggcaagg	ggctagagtg	ggtggccact	atatcatatg	atggaagtca	gaagtacttc	240
	gcagactccg	tgaagggccg	atttaccatc	ttcagagacg	aatcggagaa	catggtgtat	300
	ctgcaaatga	gcggcctgag	agttgaggac	acggctgttt	atcactgtgc	gagagggagt	360
	agtggtcatt	atgaggcttt	tgatatctgg	ggccaaggga	caatggtcac	cgtctcttca	420
	ggtggaggcg	gttcaggcg	aggtggcagc	ggcgggtggcg	ggagtcagtc	tgtgttgacg	480
20	cagccgccct	cagtgtctgc	ggccccagga	cagaaggcca	ccatctcctg	ctctggaagc	540
	agctccaaca	ttgggaataa	ttatgtatcc	tggtaccagc	agctcccagg	aacagccccc	600
	aaactcctca	tttatgacaa	taataagcga	ccctcaggga	ttcctgaccg	attctctggc	660
	tccaagtctg	gcacgtcagc	caccctgggc	atcaccggac	tccagactgg	ggacgaggcc	720
	gattattact	gcggatcatg	ggatagcagc	ctgagtgtcc	cttgggtgtt	cggcgagggg	780
25	accaaggtca	ccgtcctagg	gggaggcggt	tcagaagtgc	agctggtgga	atccgggggg	840
	ggcctggtgc	agcctggggg	gagcctgaga	ctgagttgtg	ccgcctctgg	ggtgacattt	900
	aactactatg	gcatgtcttg	gatccgccag	gcacctggaa	agggcctgga	gtgggtggcc	960
	agcatcacta	ggtccggcgg	gcgaatctac	tatcccagca	gcgtcaaggg	caggttcaca	1020
	atttcccgcg	agaacacaca	gaaaactctg	tacctgcaga	tgaatagcct	gagagccgaa	1080
30	gatacagctg	tgtactattg	cactctggac	ggcagggatg	ggtgggtcgc	ctattggggg	1140
	cagggaaacc	tgggtgacagt	cagctccgga	ggaggaggat	ctggcgaggg	aggcagtggg	1200
	ggaggcggtg	caaactttat	gctcactcag	ccgtcctctg	tttctggcgt	acctggccaa	1260
	cgggtgacca	ttagctgtac	gggtaatacc	gggaatatcg	ggtctaacta	cgtgaactgg	1320
	tatcagcagc	ttccaggggac	agctcccaag	ttgctgatct	atcgcgacga	caaaagaccc	1380
35	tcaggggtcc	ctgaccgatt	tagtggcagc	aaaagcggta	cttccgcttc	cctggcgata	1440
	accggctttc	aggccgaaga	tgaggcagac	tactattgcc	agtcataattc	cagcggcttc	1500
	atcttcggag	gcggaactaa	gctgacagtg	ttggcagccg	agcccaaadc	ttctgacaaa	1560
	actcacacat	gcccaccctg	cccagcacct	gaagccgcag	ggggaccctc	agtcttcctc	1620
	ttccccccaa	aaccgaagga	caccctcatg	atctcccggg	cccctgagggt	cacatgcgtg	1680
40	gtggtgtcag	tgagccacga	agaccctgag	gtcaagttca	actggtacgt	ggacggcgtg	1740
	gaggtgcata	atgccaagac	aaagccccgg	gaggagcagt	acaacagcac	gtaccgggtg	1800
	gtcagcgtcc	tcaccgtcct	gcaccaggac	tggctgaatg	gcaaggagta	caagtgcag	1860
	gtctccaaca	aagccctccc	agcccccatc	gagaaaacca	tctccaaagc	caaaggccag	1920
	ccccgggaac	cacagggtgta	cgtgtacccc	ccatcccggg	acgagctgac	caagaaccag	1980
45	gtcagcctga	cctgcctggg	caaaggcttc	tatcccagcg	acatcgccgt	ggagtgggag	2040
	agcaatggcc	agccccgagaa	caactacaag	accaccccctc	ccgtgctgga	ctccgacggc	2100
	tccttcgccc	tcgtgagcaa	gctcaccgtg	gacaagagca	ggtggcagca	gggcaacgtc	2160
	ttctcatgct	ccgtgatgca	tgaggctctg	cacaaccact	acaccagaa	gagcctctcc	2220

	ctgtctccccg gcaag	2235
	<210> 77	
	<211> 2235	
	<212> ДНК	
5	<213> Искусственная	
	<220>	
	<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYF-0035-НС2	
	<400> 77	
10	atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga	60
	gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtgggccagc ctgggaggtc cctgacaccc	120
	tcctgttcag cgtctggatt ctccatccgt agctatgata tacactgggt ccgcctggct	180
	ccaggcaagg ggctagagtg ggtggccact atatcatatg atggaagtca gaagtacttc	240
	gcagactccg tgaagggccg atttaccatc ttcagagacg aatcggagaa catggtgtat	300
	ctgcaaata ga cggcctgag agttgaggac acggctgttt atcactgtgc gagaggagtc	360
15	agtggtcatt atgaggcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca	420
	ggtggaggcg gttcaggcg aggtggcagc ggcggtggcg ggagtcagtc tgtgttgacg	480
	cagccgccct cagtgtctgc ggccccagga cagaaggcca ccatctcctg ctctggaagc	540
	agctccaaca ttgggaattg gaaggtatcc tggtagcagc agctcccagg aacagccccc	600
	aaactcctca tttatgacaa taataagcga ccctcaggga ttcttgaccg attctctggc	660
20	tccaagtctg gcacgtcagc caccctgggc atcaccggac tccagactgg ggacgaggcc	720
	gattattact gcggaacatg ggatagcagc ctgagtgccc cttgggtgtt cggcggaggg	780
	accaaggcca ccgtcctagg gggaggcggt tcagaagtgc agctgggtga atccgggggg	840
	ggcctggtgc agcctggggg gagcctgaga ctgagttgtg ccgcctctgg ggtgacattt	900
	aactactatg gcatgtcttg gatccgccag gcacctggaa agggcctgga gtgggtggcc	960
25	agcatcacta ggtccggcg gcgaatctac tatcccgaca gcgtcaaggg caggttcaca	1020
	atttcccgcg agaacacaca gaaaactctg tacctgcaga tgaatagcct gagagccgaa	1080
	gatacagctg tgtactattg cactctggac ggcagggatg ggtgggtcgc ctattggggg	1140
	cagggaaccc tggtagacagt cagctccgga ggaggaggat ctggcggagg aggcagtggg	1200
	ggaggcggtt caaactttat gctcactcag ccgtcctctg tttctggcgt acctggccaa	1260
30	cgggtgacca ttagctgtac gggtaatacc gggaatatcg ggtctaacta cgtgaactgg	1320
	tatcagcagc ttccagggac agctcccaag ttgctgatct atcgcgacga caaaagaccc	1380
	tcagggggtcc ctgaccgatt tagtggcagc aaaagcggta cttccgcttc cctggcgata	1440
	accggctttc aggccgaaga tgaggcagac tactattgcc agtcatattc cagcggcttc	1500
	atcttcggag gcggaactaa gctgacagtg ttggcagccg agcccaaata ttctgacaaa	1560
35	actcacacat gcccaccctg cccagcacct gaagccgcag ggggaccctc agtcttcctc	1620
	ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg	1680
	gtggtgtcag tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg	1740
	gaggtgcata atgccaagac aaagccccgg gagtagcagt acaacagcac gtaccgggtg	1800
	gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag	1860
40	gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaaggccag	1920
	ccccgggaac cacagggtga cgtgtacccc ccatcccgga acgagctgac caagaaccag	1980
	gtcagcctga cctgcctggc caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag	2040
	agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accaccctc ccgtgctgga ctccgacggc	2100
	tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca gggcaacgtc	2160
45	ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acaccagaa gagcctctcc	2220
	ctgtctccccg gcaag	2235
	<210> 78	
	<211> 2235	

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYF-0044-НС2

5 <400> 78

atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcggg	60
gaggtacagc	tgggtggaatc	cggtggaggc	cttgtgcaac	cgaggaggctc	cctgcgactc	120
tcttgcgccg	catctggctt	ttccatacga	tcctacgata	ttcattgggt	ccgactcgcc	180
cctggcaaag	gtcttgaatg	ggttgccact	atctcctacg	acgggtctca	gaaatattat	240
10 gcggattcag	tgaaggggcg	gttcacaatt	tcacgagacg	agtcaaagaa	tacactgtac	300
ctccaaatga	attcactgag	agccgaggat	actgcagtct	atcattgtgc	aagagggtcc	360
tcaggccact	acgaggcctt	tgatatatgg	ggccaaggca	ccttggtaac	cgtagtagc	420
ggagggtggag	gaagcggagg	cggcggttcc	ggaggagggtg	gaagtcaatc	cgttctgact	480
cagccaccct	ccgtgagtg	agcgcttgga	cagaagggtca	caatatcatg	ttctggctct	540
15 tcaagcaaca	tcggaaactg	gtacgtgagc	tggtagcagc	agctccccgg	cacggcgccc	600
aagcttctga	tatatgacaa	caacaaacgg	cccagtggaa	tccttgacag	attcagtggg	660
tctaaaagtg	gtacaagcgc	taccctgggt	atcaccggat	tgcagaccgg	agatgaggcg	720
gactattatt	gcggaacctg	ggactccagc	ctgagcgctc	cctgggtttt	cggcggaggt	780
actaagggtta	ccgtcttggg	aggaggcggt	tcagaagtgc	agctggtgga	atccgggggg	840
20 ggcctggtgc	agcctggggg	gagcctgaga	ctgagttgtg	ccgcctctgg	ggtgacattt	900
aactactatg	gcatgtcttg	gatccgccag	gcacctggaa	agggcctgga	gtgggtggcc	960
agcatcacta	ggtccggcgg	gcgaatctac	tatcccgaca	gcgtcaaggg	caggttcaca	1020
atctcccgcg	agaacacaca	gaaaactctg	tacctgcaga	tgaatagcct	gagagccgaa	1080
gatacagctg	tgtactattg	cactctggac	ggcagggatg	ggtgggtcgc	ctattggggg	1140
25 caggggaacc	tggtagacagt	cagctccgga	ggaggaggat	ctggcggagg	aggcagtggg	1200
ggaggcgggg	caaactttat	gctcactcag	ccgtcctctg	tttctggcgt	acctggccaa	1260
cgggtgacca	ttagctgtac	gggtaatacc	gggaatatcg	ggtctaacta	cgtgaactgg	1320
tatcagcagc	ttccagggac	agctcccaag	ttgctgatct	atcgcgacga	caaaagacct	1380
tcaggggtcc	ctgaccgatt	tagtggcagc	aaaagcggtg	cttccgcttc	cctggcgata	1440
30 accggctttc	aggccgaaga	tgaggcagac	tactattgcc	agtcattatc	cagcggcttc	1500
atcttcggag	gcggaactaa	gctgacagtg	ttggcagccg	agcccaaata	ttctgacaaa	1560
actcacacat	gcccaccctg	cccagcacct	gaagccgcag	ggggaccctc	agtccttctc	1620
ttccccccaa	aaccgaagga	caccctcatg	atctcccggg	cccctgagggt	cacatgcgtg	1680
gtggtgtcag	tgagccacga	agaccctgag	gtcaagttca	actggtacgt	ggacggcgtg	1740
35 gaggtgcata	atgccaagac	aaagccccgg	gaggagcagt	acaacagcac	gtaccgggtg	1800
gtcagcgtcc	tcaccgtcct	gcaccaggac	tggctgaatg	gcaaggagta	caagtgcaag	1860
gtctccaaca	aagccctccc	agccccatc	gagaaaacca	tctccaaagc	caaaggccag	1920
ccccgggaac	cacaggtgta	cgtgtacccc	ccatccgggg	acgagctgac	caagaaccag	1980
gtcagcctga	cctgcctggg	caaaggcttc	tatcccagcg	acatcgccgt	ggagtgggag	2040
40 agcaatggcc	agcccagaga	caactacaag	accaccctc	ccgtgctgga	ctccgacggc	2100
tccttcgccc	tcgtgagcaa	gctcacctgt	gacaagagca	ggtggcagca	gggcaacgtc	2160
ttctcatgct	ccgtgatgca	tgaggctctg	cacaaccact	acaccagaa	gagcctctcc	2220
ctgtctcccc	gcaag					2235

<210> 79

45 <211> 2235

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYF-0045-НС2

<400> 79

	atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcggg	60
	gaggtagacg	tgggtggaatc	cggtggaggc	cttgtgcaac	cgaggaggctc	cctgcgactc	120
5	tcttgcgccg	catctggctt	ttccatacga	tcctacgata	ttcattgggt	ccgactcgcc	180
	cctggcaaaag	gtcttgaatg	ggttgccact	atctcctacg	acgggtctca	gaaatattat	240
	gcggattcag	tgaaggggcg	gttcacaatt	tcacgagacg	agtcaaagaa	tacactgtac	300
	ctccaaatga	attcactgag	agccgaggat	actgcagtct	atcattgtgc	aagagggtcc	360
	tcaggccact	acgaggcctt	tgatatatgg	ggccaaggca	ccttggtaac	cgttagtagc	420
10	ggagggtggag	gaagcgagg	cggcggttcc	ggaggagggtg	gaagtcaatc	cgttctgact	480
	cagccaccct	ccgcctctgg	caccccgggc	caacgggtca	caatatcatg	ttctggctct	540
	tcaagcaaca	tcggaactg	gtacgtgagc	tggtaccagc	agctccccgg	cacggcgccc	600
	aagcttctga	tatatgacaa	caacaaacgg	cccagtggag	ttcctgacag	attcagtggg	660
	tctaaaagtg	gtacaagcgc	tagcctggcc	ataagtggtc	tgacagagtga	agatgaggcg	720
15	gactattatt	gcggaacctg	ggactccagc	ctgagcgcctc	cctgggtttt	cggcggagggt	780
	actaagctga	ccgtcttggg	aggaggcggt	tcagaagtgc	agctgggtgga	atccgggggg	840
	ggcctggtgc	agcctggggg	gagcctgaga	ctgagttgtg	ccgcctctgg	ggtgacattt	900
	aactactatg	gcatgtcttg	gatccgccag	gcacctggaa	agggcctgga	gtgggtggcc	960
	agcatcacta	ggtccggcgg	gcgaatctac	tatcccagaca	gcgtcaaggg	caggttcaca	1020
20	atctcccgcg	agaacacaca	gaaaactctg	tacctgcaga	tgaatagcct	gagagccgaa	1080
	gatacagctg	tgtactattg	cactctggac	ggcagggatg	ggtgggtcgc	ctattggggg	1140
	cagggaaacc	tggtgacagt	cagctccgga	ggaggaggat	ctggcgagg	aggcagtggg	1200
	ggaggcggtg	caaactttat	gctcactcag	ccgtcctctg	tttctggcgt	acctggccaa	1260
	cggttgacca	ttagctgtac	gggtaatacc	gggaatatcg	ggtctaacta	cgtgaactgg	1320
25	tatcagcagc	ttccagggac	agctcccaag	ttgtgatctt	atcgcgacga	caaaagaccc	1380
	tcaggggtcc	ctgaccgatt	tagtggcagc	aaaagcggta	cttccgcttc	cctggcgata	1440
	accggctttc	aggccgaaga	tgaggcagac	tactattgcc	agtcattatc	cagcggttc	1500
	atcttcggag	gcggaactaa	gctgacagtg	ttggcagccg	agcccaaata	ttctgacaaa	1560
	actcacacat	gcccaccctg	cccagcacct	gaagccgcag	ggggaccctc	agtcttcctc	1620
30	ttccccccaa	aaccgaagga	caccctcatg	atctcccggg	cccctgagggt	cacatgcgtg	1680
	gtggtgtcag	tgagccacga	agaccctgag	gtcaagttca	actggtacgt	ggacggcgtg	1740
	gagggtgcata	atgccaagac	aaagccccgg	gaggagcagt	acaacagcac	gtaccgggtg	1800
	gtcagcgtcc	tcaccgtcct	gcaccaggac	tggctgaatg	gcaaggagta	caagtgcag	1860
	gtctccaaca	aagccctccc	agccccatc	gagaaaacca	tctccaaagc	caaaggccag	1920
35	ccccgggaac	cacagggtgta	cgtgtacccc	ccatcccggg	acgagctgac	caagaaccag	1980
	gtcagcctga	cctgcctggg	caaaggcttc	tatcccagcg	acatcgccgt	ggagtgggag	2040
	agcaatggcc	agcccgagaa	caactacaag	accacccctc	ccgtgctgga	ctccgacggc	2100
	tccttcgccc	tcgtgagcaa	gctcaccgtg	gacaagagca	ggtggcagca	gggcaacgtc	2160
	ttctcatgct	ccgtgatgca	tgaggctctg	cacaaccact	acaccagaa	gagcctctcc	2220
40	ctgtctcccg	gcaag					2235

<210> 80

<211> 2235

<212> ДНК

<213> Искусственная

45 <220>

<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYF-0047-НС2

<400> 80

	atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcggg	60

	caagtacagc	tgggtggaatc	cgggtggaggc	gtgggtccagc	cgggacgcag	cttgagactg	120
	tccctgcgctg	catctggcctt	ttccatacga	tcctacgata	tgcactgggt	tcgccaagcc	180
	cctggcacaag	gtcttgaatg	ggttgccact	atctcctacg	acgggtctca	gaaatattac	240
	gcggattcag	tgaaggggcg	gttcacaatt	tcacgggaca	attcaaagaa	taccttgtat	300
5	ctccagatgt	cttactgag	agccgaggat	actgcagtct	atcattgtgc	aagagggtcc	360
	tcaggccact	acgaggcctt	tgatatatgg	ggccaaggca	ccttggtaac	cgtagtagc	420
	ggagggtggag	gaagcggagg	cggcgggtcc	ggaggagggtg	gaagtcaatc	cgttctgact	480
	cagccaccct	ccgtgagtg	agcgcctgga	cagaagggtca	caatatcatg	ttctggctct	540
	tcaagcaaca	tcggaaactg	gtacgtgagc	tggtaccagc	agctccccgg	cacggcgccc	600
10	aagcttctga	tatatgacaa	caacaaacgg	cccagtggaa	tccctgacag	attcagtggtg	660
	tctaaaagtg	gtacaagcgc	taccctgggt	atcaccggat	tgacagaccg	agatgaggcg	720
	gactattatt	gcggaacctg	ggactccagc	ctgagcgctc	cctgggtttt	cggcggagggt	780
	actaagggtta	ccgtcttggg	aggaggcggt	tcagaagtgc	agctggtgga	atccgggggg	840
	ggcctggtgc	agcctggggg	gagcctgaga	ctgagttgtg	ccgcctctgg	ggtgacattt	900
15	aactactatg	gcatgtcttg	gatccgccag	gcacctggaa	agggcctgga	gtgggtggcc	960
	agcatcacta	ggtccggcgg	gcgaatctac	tatcccgaca	gcgtcaaggg	caggttcaca	1020
	atttccccgcg	agaacacaca	gaaaactctg	tacctgcaga	tgaatagcct	gagagccgaa	1080
	gatacagctg	tgtactattg	cactctggac	ggcagggatg	ggtgggtcgc	ctattggggg	1140
	cagggaaccc	tgggtgacagt	cagctccgga	ggaggaggat	ctggcggagg	aggcagtggtg	1200
20	ggaggcggtg	caaactttat	gctcactcag	ccgtcctctg	tttctggcgt	acctggccaa	1260
	cgggtgacca	ttagctgtac	gggtaatacc	gggaatatcg	ggtctaacta	cgtgaactgg	1320
	tatcagcagc	ttccagggac	agctcccaag	ttgctgatct	atcgcgacga	caaaagaccc	1380
	tcagggggtcc	ctgaccgatt	tagtggcagc	aaaagcggta	cttccgcttc	cctggcgata	1440
	accggctttc	aggccgaaga	tgaggcgagc	tactattgcc	agtcataattc	cagcggcttc	1500
25	atcttcggag	gcggaactaa	gctgacagtg	ttggcagccg	agcccaaatac	ttctgacaaa	1560
	actcacacat	gcccaccctg	cccagcacct	gaagccgcag	ggggaccctc	agtcttcctc	1620
	ttccccccaa	aaccacaagg	caccctcatg	atctcccgga	cccctgaggt	cacatgcgtg	1680
	gtgggtgtcag	tgagccacga	agaccctgag	gtcaagttca	actggtacgt	ggacggcgtg	1740
	gagggtgcata	atgccaagac	aaagccccgg	gaggagcagt	acaacagcac	gtaccgggtg	1800
30	gtcagcgtcc	tcaccgtcct	gcaccaggac	tggctgaatg	gcaaggagta	caagtgcagg	1860
	gtctccaaca	aagccctccc	agcccccatc	gagaaaacca	tctccaaagc	caaaggccag	1920
	ccccgggaac	cacagggtga	cgtgtacccc	ccatccccggg	acgagctgac	caagaaccag	1980
	gtcagcctga	cctgcctggg	caaaggcttc	tatcccagcg	acatcgccgt	ggagtgggag	2040
	agcaatggcc	agcccgagaa	caactacaag	accacccctc	ccgtgctgga	ctccgacggc	2100
35	tccttcgccc	tcgtgagcaa	gctcaccgtg	gacaagagca	ggtggcagca	gggcaacgtc	2160
	ttctcatgct	ccgtgatgca	tgaggctctg	cacaaccact	acaccagaa	gagcctctcc	2220
	ctgtctccccg	gcaag					2235
	<210>	81					
	<211>	2235					
40	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная					
	<220>						
	<223>	Полноразмерная нуклеотидная последовательность	NYF-0048-NC2				
	<400>	81					
45	atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcgga	60
	caagttcaac	tcgtggaatc	tggtggagggtg	gtggtacaac	caggccgggtc	acttagactg	120
	tccctgcgctg	cgagtggatt	ttccatcaga	tcttacgaca	tgcactgggt	tcgccaagca	180
	cccggaaggg	gtttggaatg	ggtggctacg	atctcctacg	atggatccca	gaagtattac	240

	gccgacagcg	tcaagggccg	atttacaata	tcacgggaca	attcaaagaa	taccttgtat	300
	ctccagatgt	cttcactgag	agccgaggat	actgcagtct	atcattgtgc	aagaggggtcc	360
	tcaggccact	acgaggcctt	tgatatatgg	ggccaaggca	ccttggtaac	cgtagtagc	420
	ggagggtggag	gaagcggagg	cggcggttcc	ggaggagggtg	gaagtcaatc	cgttctgact	480
5	cagccaccct	ccgcctctgg	caccccgggc	caacgggtca	caatatcatg	ttctggctct	540
	tcaagcaaca	tcggaaactg	gtacgtgagc	tggtagcagc	agctccccgg	cacggcgccc	600
	aagcttctga	tatatgacaa	caacaaacgg	cccagtggag	ttcctgacag	attcagtggtg	660
	tctaaaagtg	gtacaagcgc	tagcctggcc	ataagtggtc	tgcagagtga	agatgaggcg	720
	gactattatt	gcggaacctg	ggactccagc	ctgagcgctc	cctgggtttt	cggcggagggt	780
10	actaagctga	ccgtcttggg	aggaggcggt	tcagaagtgc	agctgggtgga	atccgggggg	840
	ggcctggtgc	agcctggggg	gagcctgaga	ctgagttgtg	ccgcctctgg	ggtgacattt	900
	aactactatg	gcatgtcttg	gatccgccag	gcacctggaa	agggcctgga	gtgggtggcc	960
	agcatcacta	ggtccggcgg	gcgaatctac	tatcccgaca	gcgtcaaggg	caggttcaca	1020
	atttcccgcg	agaacacaca	gaaaactctg	tacctgcaga	tgaatagcct	gagagccgaa	1080
15	gatacagctg	tgtactattg	cactctggac	ggcagggatg	ggtgggtcgc	ctattggggg	1140
	cagggaaacc	tggtagacagt	cagctccgga	ggaggaggat	ctggcggagg	aggcagtggtg	1200
	ggaggcgggg	caaactttat	gctcactcag	ccgtcctctg	tttctggcgt	acctggccaa	1260
	cgggtgacca	ttagctgtac	gggtaatacc	gggaatatcg	ggtctaacta	cgtgaactgg	1320
	tatcagcagc	ttccagggac	agctcccaag	ttgctgatct	atcgcgacga	caaaagaccc	1380
20	tcaggggtcc	ctgaccgatt	tagtggcagc	aaaagcggta	cttccgcttc	cctggcgata	1440
	accggctttc	aggccgaaga	tgaggcagac	tactattgcc	agtcatatcc	cagcggcttc	1500
	atcttcggag	gcggaactaa	gctgacagtg	ttggcagccg	agcccaaadc	ttctgacaaa	1560
	actcacacat	gcccaccctg	cccagcacct	gaagccgcag	ggggaccctc	agtcttcctc	1620
	ttccccccaa	aacccaagga	caccctcatg	atctcccgga	cccctgaggt	cacatgcgtg	1680
25	gtgggtgtcag	tgagccacga	agaccctgag	gtcaagttca	actggtacgt	ggacggcgtg	1740
	gaggtgcata	atgccaagac	aaagccccgg	gaggagcagt	acaacagcac	gtaccgggtg	1800
	gtcagcgtcc	tcaccgtcct	gcaccaggac	tggctgaatg	gcaaggagta	caagtgaag	1860
	gtctccaaca	aagccctccc	agcccccatc	gagaaaacca	tctccaaagc	caaaggccag	1920
	ccccgggaac	cacagggtga	cgtgtacccc	ccatcccggg	acgagctgac	caagaaccag	1980
30	gtcagcctga	cctgcctggg	caaaggcttc	tatcccagcg	acatcgccgt	ggagtgggag	2040
	agcaatggcc	agcccagaga	caactacaag	accaccctc	ccgtgctgga	ctccgacggc	2100
	tccttcgccc	tcgtgagcaa	gctcaccgtg	gacaagagca	ggtggcagca	gggcaacgtc	2160
	ttctcatgct	ccgtgatgca	tgaggctctg	cacaaccact	acaccagaa	gagcctctcc	2220
	ctgtctcccc	gcaag					2235
35	<210>	82					
	<211>	2235					
	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная					
	<220>						
40	<223>	Полноразмерная нуклеотидная последовательность	NYF-0060-НС2				
	<400>	82					
	atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcggg	60
	gaggtacagc	tgggtggaatc	cggtggaggc	cttgtgcaac	cgggaggctc	cctgcgactc	120
	tcttgcgccg	catctggctt	ttccatacga	tcctacgata	ttcattgggt	ccgacaagcc	180
45	cctggcaaa	gtcttgaatg	ggttgccact	atctcctacg	acgggtctca	gaaatattat	240
	gcggattcag	tgaagggggc	gttcacaatt	tcacgagacg	agtcaaagaa	tacactgtac	300
	ctccaaatga	attcactgag	agccgaggat	actgcagtct	atcattgtgc	aagaggggtcc	360
	tcaggccact	acgaggcctt	tgatatatgg	ggccaaggca	ccttggtaac	cgtagtagc	420

	ggaggtggag	gaagcggagg	cggcggttcc	ggaggagggtg	gaagtcaatc	cgttctgact	480
	cagccaccct	ccgtgagtg	agcgccctgga	cagaagggtca	caatatcatg	ttctggctct	540
	tcaagcaaca	tcggaaactg	gtacgtgagc	tggtaccagc	agctccccgg	cacggcgccc	600
	aagcttctga	tatatgacaa	caacaaacgg	cccagtggaa	tccctgacag	attcagtgagg	660
5	tctaaaagt	gtacaagcgc	taccctgggt	atcaccggat	tgcagaccgg	agatgaggcg	720
	gactattatt	gcggaacctg	ggactccagc	ctgagcgctc	cctgggtttt	cggcggagg	780
	actaagggtta	ccgtcttggg	aggaggcgg	tcagaagtgc	agctgggtgga	atccgggggg	840
	ggcctgggtg	agcctggggg	gagcctgaga	ctgagttgtg	ccgcctctgg	ggtgacattt	900
	aactactatg	gcatgtcttg	gatccgccag	gcacctggaa	agggcctgga	gtgggtggcc	960
10	agcatcacta	ggtccggcgg	gcgaatctac	tatccccgaca	gcgtcaagg	caggttcaca	1020
	atttcccgcg	agaacacaca	gaaaactctg	tacctgcaga	tgaatagcct	gagagccgaa	1080
	gatacagctg	tgtactattg	cactctggac	ggcagggatg	ggtgggtcgc	ctattggggg	1140
	cagggaaacc	tggtgacagt	cagctccgga	ggaggaggat	ctggcggagg	aggcagtgagg	1200
	ggaggcgggt	caaactttat	gctcactcag	ccgtcctctg	tttctggcgt	acctggccaa	1260
15	cgggtgacca	ttagctgtac	gggtaatacc	gggaatatcg	ggtctaacta	cgtagaactgg	1320
	tatcagcagc	ttccaggggac	agctcccaaag	ttgtgatct	atcgcgacga	caaaagaccc	1380
	tcaggggtcc	ctgaccgatt	tagtggcagc	aaaagcggta	cttccgcttc	cctggcgata	1440
	accggctttc	aggccgaaga	tgaggcagac	tactattgcc	agtcataattc	cagcggcttc	1500
	atcttcggag	gcggaactaa	gctgacagt	ttggcagccg	agcccaaatac	ttctgacaaa	1560
20	actcacacat	gcccaccctg	cccagcacct	gaagccgcag	ggggaccctc	agtcttcctc	1620
	ttccccccaa	aaccgaagga	caccctcatg	atctcccggg	cccctgagg	cacatgcgtg	1680
	gtgggtgtcag	tgagccacga	agaccctgag	gtcaagttca	actggtacgt	ggacggcgtg	1740
	gaggtgcata	atgccaagac	aaagccccgg	gaggagcagt	acaacagcac	gtaccgggtg	1800
	gtcagcgtcc	tcaccgtcct	gcaccaggac	tggtggaatg	gcaaggagta	caagtgcagg	1860
25	gtctccaaca	aagccctccc	agcccccatc	gagaaaacca	tctccaaagc	caaaggccag	1920
	ccccgggaac	cacagggtgta	cgtgtacccc	ccatcccggg	acgagctgac	caagaaccag	1980
	gtcagcctga	cctgcctgg	caaaggcttc	tatcccagcg	acatcgccgt	ggagtgggag	2040
	agcaatggcc	agcccagagaa	caactacaag	accacccctc	ccgtgctgga	ctccgacggc	2100
	tccttcgccc	tcgtgagcaa	gctcaccgtg	gacaagagca	ggtggcagca	gggcaacgtc	2160
30	ttctcatgct	ccgtgatgca	tgaggctctg	cacaaccact	acaccagaa	gagcctctcc	2220
	ctgtctccccg	gcaag					2235
	<210>	83					
	<211>	2235					
	<212>	ДНК					
35	<213>	Искусственная					
	<220>						
	<223>	Полноразмерная нуклеотидная последовательность	NYF-0061-NC2				
	<400>	83					
40	atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcgg	60
	gaggtacagc	tggtggaatc	cggtggaggc	cttgtgcaac	cgggaggctc	cctgcgactc	120
	tcttgcgccg	catctggctt	ttccatacga	tcctacgata	ttcattgggt	ccgacaagcc	180
	cctggcaaaag	gtcttgaatg	ggttgccact	atctcctacg	acgggtctca	gaaatattat	240
	gcggattcag	tgaagggggc	gttcacaatt	tcacgagacg	agtcaaagaa	tacactgtac	300
	ctccaaatga	attcactgag	agccgaggat	actgcagtct	atcattgtgc	aagagggtcc	360
45	tcaggccact	acgaggcctt	tgatatatgg	ggccaaggca	ccttggtaac	cgtagtagc	420
	ggaggtggag	gaagcggagg	cggcggttcc	ggaggagggtg	gaagtcaatc	cgttctgact	480
	cagccaccct	ccgcctctgg	caccccgggc	caacgggtca	caatatcatg	ttctggctct	540
	tcaagcaaca	tcggaaactg	gtacgtgagc	tggtaccagc	agctccccgg	cacggcgccc	600

aagcttctga tatatgacaa caacaaacgg cccagtggag ttcctgacag attcagtggg 660
tctaaaagtg gtacaagcgc tagcctggcc ataagtggtc tgcagagtga agatgaggcg 720
gactattatt gcggaacctg ggactccagc ctgagcgctc cctgggtttt cggcgagggt 780
actaagctga ccgtcttggg aggaggcggg tcagaagtgc agctggtgga atccgggggg 840
5 ggcttgggtgc agcctggggg gagcctgaga ctgagttgtg ccgcctctgg ggtgacattt 900
aactactatg gcatgtcttg gatccgccag gcacctggaa agggcctgga gtgggtggcc 960
agcatcacta ggtccggcgg gcgaatctac tatcccgaca gcgtcaaggg caggttcaca 1020
atctcccgcg agaacacaca gaaaactctg tacctgcaga tgaatagcct gagagccgaa 1080
gatacagctg tgtactattg cactctggac ggaggggatg ggtgggtcgc ctattggggg 1140
10 caggggaaccc tgggtgacagt cagctccgga ggaggaggat ctggcgaggg aggcagtggg 1200
ggaggcgggg caaactttat gctcactcag ccgtcctctg tttctggcgt acctggccaa 1260
cgggtgacca ttagctgtac gggtaatacc gggaatatcg ggtctaacta cgtgaactgg 1320
tatcagcagc ttccagggac agctcccaag ttgctgatct atcgcgacga caaaagaccc 1380
tcaggggtcc ctgaccgatt tagtggcagc aaaagcggta cttccgcttc cctggcgata 1440
15 accggctttc aggccgaaga tgaggcagac tactattgcc agtcatattc cagcggcttc 1500
atcttcggag gcggaactaa gctgacagtg ttggcagccg agcccaaadc ttctgacaaa 1560
actcacacat gcccaccctg cccagcacct gaagccgcag ggggaccctc agtcttcctc 1620
ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 1680
gtgggtgtcag tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 1740
20 gaggtgcata atgccaagac aaagccccgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgggtg 1800
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag 1860
gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaaggccag 1920
ccccgggaac cacaggtgta cgtgtacccc ccatccccgg acgagctgac caagaaccag 1980
gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 2040
25 agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accaccctc ccgtgctgga ctccgacggc 2100
tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca gggcaacgtc 2160
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acaccagaa gagcctctcc 2220
ctgtctcccc gcaag 2235

<210> 84
30 <211> 246
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная
<220>
<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность HCl
35 <400> 84

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

RU 2 840 407 C1

		100		105		110										
	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro
			115					120					125			
	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu
5			130					135					140			
	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn
	145					150					155				160	
	Gln	Val	Ser	Leu	Leu	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile
					165					170					175	
10	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Leu	Thr
					180				185					190		
	Trp	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys
					195				200					205		
	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys
15			210					215				220				
	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu
	225					230					235				240	
	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys										
					245											
20	<210>	85														
	<211>	745														
	<212>	БЕЛЮК														
	<213>	Искусственная														
	<220>															
25	<223>	Полноразмерная аминокислотная последовательность NYF-0016-NC														
	<400>	85														
	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp
	1			5						10				15		
	Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val
30				20					25					30		
	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Thr	Pro	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser
			35					40					45			
	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
	50					55					60					
35	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Phe
	65					70				75					80	
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Glu	Ser	Glu
					85					90				95		
	Asn	Met	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala
40				100					105					110		
	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp
			115					120					125			
	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
			130					135					140			
45	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr
	145					150				155					160	
	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Ser
					165					170					175	

RU 2 840 407 C1

	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	
				180					185				190				
	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn	
			195					200					205				
5	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	
		210					215					220					
	Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Asp	Glu	Ala	
	225					230					235					240	
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val	
10					245					250					255		
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	
				260					265						270		
	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	
				275				280						285			
15	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly	
		290					295					300					
	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	
	305					310					315					320	
	Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys	
20					325					330					335		
	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu	
				340					345					350			
	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	
			355				360						365				
25	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	
		370					375					380					
	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
	385					390					395					400	
	Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Gly	
30					405					410					415		
	Val	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn	
				420					425					430			
	Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	
			435				440						445				
35	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Asp	Asp	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	
		450					455					460					
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	
	465					470				475						480	
	Thr	Gly	Phe	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr	
40					485					490					495		
	Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ala	
				500					505					510			
	Ala	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	
			515					520					525				
45	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
		530					535					540					
	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
	545					550					555					560	

RU 2 840 407 C1

	Val	Val	Ser	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
					565					570					575	
	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
				580					585					590		
5	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
			595					600					605			
	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
		610					615					620				
10	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
	625					630					635					640
	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Tyr	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu
					645					650					655	
	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
				660					665					670		
15	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
		675						680				685				
	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Ala	Leu
		690					695					700				
20	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
	705					710				715						720
	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
					725					730					735	
	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
				740					745							
25	<210>	86														
	<211>	745														
	<212>	БЕЛОК														
	<213>	Искусственная														
	<220>															
30	<223>	Полноразмерная аминокислотная последовательность													NYF-0019-NC2	
	<400>	86														
	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp
	1				5					10					15	
35	Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val
				20					25					30		
	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Thr	Pro	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser
			35					40					45			
	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
		50					55					60				
40	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Phe
	65					70					75					80
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Glu	Ser	Glu
					85					90					95	
	Asn	Met	Val	Tyr	Leu	Gln	Met									

RU 2 840 407 C1

	130		135		140												
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr	
	145					150					155					160	
	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Ser	
5					165					170						175	
	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	
				180					185					190			
	Gln	Arg	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn	
				195					200					205			
10	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	
	210					215					220						
	Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Asp	Glu	Ala	
	225					230					235					240	
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val	
15					245					250					255		
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	
				260					265					270			
	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	
				275					280					285			
20	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly	
	290					295					300						
	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	
	305					310					315					320	
	Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys	
25					325					330					335		
	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu	
				340					345					350			
	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	
				355					360					365			
30	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	
	370					375					380						
	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
	385					390					395					400	
	Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Gly	
35					405					410					415		
	Val	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn	
				420					425					430			
	Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	
				435					440					445			
40	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Asp	Asp	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	
	450					455					460						
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	
	465					470					475					480	
	Thr	Gly	Phe	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr	
45					485					490					495		
	Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ala	
				500					505					510			
	Ala	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	

RU 2 840 407 C1

	515		520		525												
	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
	530							535				540					
	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
5	545					550					555					560	
	Val	Val	Ser	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	
					565					570					575		
	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
				580					585					590			
10	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
			595					600				605					
	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	
	610					615					620						
	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	
15	625					630					635				640		
	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Tyr	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	
					645					650					655		
	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	
			660					665				670					
20	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	
		675						680				685					
	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Ala	Leu	
	690					695					700						
	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	
25	705					710					715				720		
	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	
				725						730					735		
	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys								
			740					745									
30	<210>	87															
	<211>	745															
	<212>	БЕЛОК															
	<213>	Искусственная															
	<220>																
35	<223>	Полноразмерная аминокислотная последовательность														NYF-0022-NC2	
	<400>	87															
	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp	
	1			5						10				15			
	Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	
40				20						25				30			
	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Thr	Pro	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	
		35						40				45					
	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	
	50					55						60					
45	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Phe	
	65				70					75					80		
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Glu	Ser	Glu	
				85						90					95		

RU 2 840 407 C1

	Asn	Met	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala	
									100								105
																	110
	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp	
																	115
																	120
5	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
																	130
																	135
																	140
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr	
																	145
																	150
																	155
	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Ser	
10																	165
																	170
																	175
	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Asn	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	
																	180
																	185
																	190
	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn	
																	195
																	200
																	205
15	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	
																	210
																	215
																	220
	Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Asp	Glu	Ala	
																	225
																	230
																	235
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val	
20																	245
																	250
																	255
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	
																	260
																	265
																	270
	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	
																	275
																	280
																	285
25	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly	
																	290
																	295
																	300
	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	
																	305
																	310
																	315
	Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys	
30																	325
																	330
																	335
	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu	
																	340
																	345
																	350
	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	
																	355
																	360
																	365
35	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	
																	370
																	375
																	380
	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
																	385
																	390
																	395
	Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Gly	
40																	405
																	410
																	415
	Val	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn	
																	420
																	425
																	430
	Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	
																	435
																	440
																	445
45	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Asp	Asp	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	
																	450
																	455
																	460
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	
																	465
																	470
																	475
																	480

RU 2 840 407 C1

	Thr	Gly	Phe	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr
					485					490					495	
	Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ala
				500					505					510		
5	Ala	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
				515				520					525			
	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
			530				535					540				
	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
10	545					550					555					560
	Val	Val	Ser	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
					565					570					575	
	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
				580					585					590		
15	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
			595					600					605			
	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
			610				615					620				
	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
20	625					630				635						640
	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Tyr	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu
					645					650					655	
	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
				660					665					670		
25	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
			675					680					685			
	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Ala	Leu
			690				695					700				
	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
30	705					710					715					720
	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
					725					730					735	
	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
				740					745							
35	<210>	88														
	<211>	745														
	<212>	БЕЛОК														
	<213>	Искусственная														
	<220>															
40	<223>	Полноразмерная аминокислотная последовательность													NYF-0023-НС2	
	<400>	88														
	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp
	1			5						10					15	
	Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val
45				20						25				30		
	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Thr	Pro	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser
				35				40						45		
	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly

RU 2 840 407 C1

	50		55		60											
	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Phe
	65						70				75					80
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Glu	Ser	Glu
5					85					90					95	
	Asn	Met	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala
				100					105					110		
	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp
			115					120					125			
10	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
	130						135				140					
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr
	145					150				155						160
	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Ser
15				165					170					175		
	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr
			180						185				190			
	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn
		195				200				205						
20	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly
	210					215				220						
	Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Asp	Glu	Ala
	225				230				235							240
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val
25				245					250					255		
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu
		260						265					270			
	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser
		275					280					285				
30	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly
	290					295					300					
	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala
	305				310					315						320
	Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys
35				325					330					335		
	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu
		340					345						350			
	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr
		355				360						365				
40	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
	370					375					380					
	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
	385				390				395							400
	Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Gly
45				405					410					415		
	Val	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn
		420					425					430				
	Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala

RU 2 840 407 C1

5																	
10																	
15																	
20																	
25																	
30																	
35																	
40																	
45																	

RU 2 840 407 C1

	Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val
				20					25					30		
	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Thr	Pro	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser
			35					40					45			
5	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
		50					55					60				
	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Phe
	65					70				75						80
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Glu	Ser	Glu
10					85					90					95	
	Asn	Met	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala
				100					105					110		
	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp
				115				120					125			
15	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
		130					135						140			
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr
	145					150					155					160
	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Ser
20					165					170					175	
	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Asn	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr
					180					185					190	
	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn
				195				200					205			
25	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly
		210					215					220				
	Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Asp	Glu	Ala
	225					230					235					240
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Ser	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val
30					245					250					255	
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu
				260					265					270		
	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser
				275				280					285			
35	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly
		290					295					300				
	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala
	305					310					315					320
	Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys
40					325					330					335	
	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu
				340					345					350		
	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr
				355				360					365			
45	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
		370					375					380				
	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
	385					390					395					400

RU 2 840 407 C1

	Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly	
	405	410 415
	Val Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr Gly Asn	
	420	425 430
5	Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala	
	435	440 445
	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro	
	450	455 460
	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile	
10	465	470 475 480
	Thr Gly Phe Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr	
	485	490 495
	Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala	
	500	505 510
15	Ala Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro	
	515	520 525
	Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys	
	530	535 540
	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val	
20	545	550 555 560
	Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr	
	565	570 575
	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu	
	580	585 590
25	Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His	
	595	600 605
	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys	
	610	615 620
	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln	
30	625	630 635 640
	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu	
	645	650 655
	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro	
	660	665 670
35	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn	
	675	680 685
	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu	
	690	695 700
	Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val	
40	705	710 715 720
	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln	
	725	730 735
	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
	740	745
45	<210> 90	
	<211> 745	
	<212> БЕЛОК	
	<213> Искусственная	

<220>

<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYF-0035-НС2

<400> 90

	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp
5	1				5					10					15	
	Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val
				20					25					30		
	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Thr	Pro	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser
				35				40					45			
10	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
		50					55				60					
	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Phe
	65					70				75					80	
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Glu	Ser	Glu
15					85					90				95		
	Asn	Met	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala
				100					105				110			
	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp
			115				120					125				
20	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
		130					135					140				
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr
	145				150					155				160		
	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Ser
25					165				170					175		
	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp	Lys	Val	Ser	Trp	Tyr
				180					185				190			
	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn
			195				200					205				
30	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly
		210					215					220				
	Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Asp	Glu	Ala
	225				230					235				240		
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val
35					245					250				255		
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu
				260					265				270			
	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser
			275					280					285			
40	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly
		290					295					300				
	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala
	305					310					315				320	
	Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys
45					325					330				335		
	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu
				340					345					350		
	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr

RU 2 840 407 C1

		355		360		365											
		Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
		370						375					380				
		Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
5		385					390					395					400
		Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Gly
						405					410				415		
		Val	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn
						420					425				430		
10		Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala
						435					440				445		
		Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Asp	Asp	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro
						450					455				460		
		Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile
15		465					470					475					480
		Thr	Gly	Phe	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr
						485					490				495		
		Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ala
						500					505				510		
20		Ala	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
						515					520				525		
		Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
						530					535				540		
		Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
25		545					550					555					560
		Val	Val	Ser	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
						565					570				575		
		Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
						580					585				590		
30		Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
						595					600				605		
		Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
						610					615				620		
		Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
35		625					630					635					640
		Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Tyr	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu
						645					650				655		
		Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
						660					665				670		
40		Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
						675					680				685		
		Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Ala	Leu
						690					695				700		
		Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
45		705					710					715					720
		Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
						725					730				735		
		Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							

	740	745
	<210> 91	
	<211> 745	
	<212> БЕЛЮК	
5	<213> Искусственная	
	<220>	
	<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYF-0044-НС2	
	<400> 91	
	Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp	
10	1 5 10 15	
	Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val	
	20 25 30	
	Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser	
	35 40 45	
15	Ile Arg Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Leu Ala Pro Gly Lys Gly	
	50 55 60	
	Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Tyr	
	65 70 75 80	
	Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Glu Ser Lys	
20	85 90 95	
	Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala	
	100 105 110	
	Val Tyr His Cys Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp	
	115 120 125	
25	Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly	
	130 135 140	
	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr	
	145 150 155 160	
	Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser	
30	165 170 175	
	Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Trp Tyr Val Ser Trp Tyr	
	180 185 190	
	Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn	
	195 200 205	
35	Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly	
	210 215 220	
	Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala	
	225 230 235 240	
	Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Pro Trp Val	
40	245 250 255	
	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Glu	
	260 265 270	
	Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser	
	275 280 285	
45	Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly	
	290 295 300	
	Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala	
	305 310 315 320	

RU 2 840 407 C1

	Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys
					325					330					335	
	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu
				340				345						350		
5	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr
			355					360					365			
	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
		370					375					380				
	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
10	385					390					395					400
	Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Gly
				405						410					415	
	Val	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn
				420						425					430	
15	Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala
			435					440					445			
	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Asp	Asp	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro
		450						455					460			
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile
20	465					470				475						480
	Thr	Gly	Phe	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr
				485						490					495	
	Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ala
			500						505					510		
25	Ala	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
			515					520					525			
	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
		530					535					540				
	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
30	545					550					555					560
	Val	Val	Ser	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
				565						570					575	
	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
			580						585					590		
35	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
			595					600					605			
	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
		610					615					620				
	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
40	625					630					635					640
	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Tyr	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu
				645						650				655		
	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
			660							665				670		
45	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
		675						680					685			
	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Ala	Leu
		690					695					700				

RU 2 840 407 C1

	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
	705					710					715					720
	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
					725					730						735
5	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
					740				745							
	<210>	92														
	<211>	745														
	<212>	БЕЛОК														
10	<213>	Искусственная														
	<220>															
	<223>	Полноразмерная аминокислотная последовательность														NYF-0045-NC2
	<400>	92														
	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp
15	1				5					10					15	
	Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val
				20					25					30		
	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser
				35				40					45			
20	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
		50					55					60				
	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Tyr
	65				70					75						80
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Glu	Ser	Lys
25					85					90					95	
	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
				100					105					110		
	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp
				115				120					125			
30	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
		130					135						140			
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr
	145					150					155					160
	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser
35					165					170					175	
	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr
				180					185					190		
	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn
				195					200					205		
40	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly
		210					215					220				
	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala
	225					230					235					240
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val
45					245					250					255	
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu
				260					265						270	
	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser

RU 2 840 407 C1

		275					280					285						
		Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly	
		290					295					300						
5		Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	
		305					310					315					320	
		Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys	
		325					330					335						
		Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu	
10		340					345					350						
		Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	
		355					360					365						
		Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	
		370					375					380						
15		Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
		385					390					395					400	
		Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Gly	
		405					410					415						
		Val	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn	
20		420					425					430						
		Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	
		435					440					445						
		Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Asp	Asp	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	
		450					455					460						
25		Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	
		465					470					475					480	
		Thr	Gly	Phe	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr	
		485					490					495						
		Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ala	
30		500					505					510						
		Ala	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	
		515					520					525						
		Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
		530					535					540						
35		Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
		545					550					555					560	
		Val	Val	Ser	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	
		565					570					575						
		Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
40		580					585					590						
		Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
		595					600					605						
		Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	
		610					615					620						
45		Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	
		625					630					635					640	
		Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Tyr	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	
		645					650					655						
		Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	

RU 2 840 407 C1

		660		665		670											
		Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
		675							680					685			
		Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Ala	Leu
5		690						695					700				
		Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
		705					710					715				720	
		Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
						725					730					735	
10		Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
						740				745							
		<210>	93														
		<211>	745														
		<212>	БЕЛОК														
15		<213>	Искусственная														
		<220>															
		<223>	Полноразмерная аминокислотная последовательность														NYF-0047-HC2
		<400>	93														
		Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp
20		1			5					10					15		
		Val	Leu	Ser	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val
					20					25					30		
		Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser
					35				40					45			
25		Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
			50				55					60					
		Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Tyr
		65				70					75					80	
		Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys
30					85					90					95		
		Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
					100					105				110			
		Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp
					115					120				125			
35		Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
			130					135						140			
		Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr
		145				150					155					160	
		Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Ser
40					165					170					175		
		Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr
					180					185				190			
		Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn
					195					200				205			
45		Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly
			210					215					220				
		Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Asp	Glu	Ala
		225				230					235					240	

RU 2 840 407 C1

	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val	
					245					250					255		
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	
					260					265					270		
5	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	
					275					280					285		
	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly	
					290					295					300		
	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	
10						310						315				320	
	Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys	
						325						330				335	
	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu	
					340						345				350		
15	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	
					355					360					365		
	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	
					370							380					
	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
20						390						395				400	
	Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Gly	
						405						410				415	
	Val	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn	
					420						425				430		
25	Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	
					435					440					445		
	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Asp	Asp	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	
					450					455					460		
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	
30						470						475				480	
	Thr	Gly	Phe	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr	
						485						490				495	
	Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ala	
					500					505					510		
35	Ala	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	
					515					520					525		
	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
					530					535					540		
	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
40						550						555				560	
	Val	Val	Ser	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	
						565						570				575	
	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
					580					585					590		
45	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
					595					600					605		
	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	
					610					615					620		

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
625 630 635 640
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
645 650 655
5 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
660 665 670
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
675 680 685
10 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu
690 695 700
Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
705 710 715 720
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
725 730 735
15 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745
<210> 94
<211> 745
<212> БЕЛОК
20 <213> Искусственная
<220>
<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYF-0048-НС2
<400> 94
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
25 1 5 10 15
Val Leu Ser Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
20 25 30
Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser
35 40 45
30 Ile Arg Ser Tyr Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
50 55 60
Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Tyr
65 70 75 80
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
35 85 90 95
Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110
Val Tyr His Cys Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp
115 120 125
40 Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr
145 150 155 160
Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser
45 165 170 175
Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Trp Tyr Val Ser Trp Tyr
180 185 190
Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn

RU 2 840 407 C1

		195		200		205											
		Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly
		210						215					220				
		Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala
5		225				230						235				240	
		Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val
					245						250				255		
		Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu
					260					265					270		
10		Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser
					275					280				285			
		Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly
		290						295					300				
		Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala
15		305				310						315				320	
		Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys
					325						330				335		
		Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu
					340					345				350			
20		Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr
					355				360				365				
		Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
		370					375					380					
		Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
25		385				390						395				400	
		Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Gly
					405						410				415		
		Val	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn
					420				425				430				
30		Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala
					435				440				445				
		Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Asp	Asp	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro
		450					455					460					
		Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile
35		465				470					475					480	
		Thr	Gly	Phe	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr
					485					490				495			
		Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ala
					500				505				510				
40		Ala	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
					515				520				525				
		Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
		530					535					540					
		Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
45		545				550					555					560	
		Val	Val	Ser	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
					565					570				575			
		Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu

RU 2 840 407 C1

		580		585		590										
		Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His														
		595		600		605										
		Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys														
5		610		615		620										
		Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln														
		625		630		635										640
		Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu														
			645			650									655	
10		Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro														
			660			665									670	
		Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn														
			675			680									685	
		Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu														
15		690		695		700										
		Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val														
		705		710		715										720
		Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln														
			725			730									735	
20		Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys														
			740			745										
		<210>	95													
		<211>	745													
		<212>	БЕЛЮК													
25		<213>	Искусственная													
		<220>														
		<223>	Полноразмерная аминокислотная последовательность NYF-0060-НС2													
		<400>	95													
		Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp														
30		1	5			10									15	
		Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val														
			20			25									30	
		Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser														
			35			40									45	
35		Ile Arg Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly														
			50			55									60	
		Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Tyr														
		65		70		75										80
		Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Glu Ser Lys														
40			85			90									95	
		Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala														
			100			105									110	
		Val Tyr His Cys Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp														
			115			120									125	
45		Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly														
			130			135									140	
		Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr														
		145		150		155										160

RU 2 840 407 C1

	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Ser
					165					170					175	
	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr
				180					185					190		
5	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn
				195				200					205			
	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly
		210					215					220				
	Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Asp	Glu	Ala
10	225				230					235					240	
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val
				245					250					255		
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu
				260					265					270		
15	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser
				275				280					285			
	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly
		290					295					300				
	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala
20	305					310				315						320
	Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys
				325						330					335	
	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu
				340					345					350		
25	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr
			355					360					365			
	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
		370					375					380				
	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
30	385					390					395					400
	Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Gly
				405						410					415	
	Val	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn
				420					425					430		
35	Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala
			435					440					445			
	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Asp	Asp	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro
		450					455					460				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile
40	465					470				475						480
	Thr	Gly	Phe	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr
				485					490					495		
	Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ala
				500					505					510		
45	Ala	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
			515					520					525			
	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
		530					535					540				

RU 2 840 407 C1

	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
	545					550					555					560
	Val	Val	Ser	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
						565					570					575
5	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
						580					585				590	
	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
						595					600				605	
	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
10		610					615					620				
	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
	625					630					635					640
	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Tyr	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu
						645					650				655	
15	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
						660					665				670	
	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
						675					680			685		
	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Ala	Leu
20		690					695					700				
	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
	705					710					715					720
	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
						725					730			735		
25	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
						740				745						
	<210>	96														
	<211>	745														
	<212>	БЕЛОК														
30	<213>	Искусственная														
	<220>															
	<223>	Полноразмерная аминокислотная последовательность														NYF-0061-NC2
	<400>	96														
	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp
35	1				5					10					15	
	Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val
						20				25				30		
	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser
						35				40			45			
40	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
		50					55					60				
	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Tyr
	65					70				75						80
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Glu	Ser	Lys
45						85				90			95			
	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
						100				105			110			
	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp

RU 2 840 407 C1

		115		120		125											
		Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
		130						135						140			
		Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr
5		145					150					155				160	
		Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser
					165						170				175		
		Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr
				180						185				190			
10		Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn
		195						200						205			
		Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly
		210						215						220			
		Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala
15		225					230					235				240	
		Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val
					245						250				255		
		Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu
				260						265				270			
20		Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser
		275						280						285			
		Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly
		290						295					300				
		Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala
25		305					310					315				320	
		Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys
					325						330				335		
		Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu
				340						345				350			
30		Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr
		355						360						365			
		Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
		370					375					380					
		Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
35		385					390					395				400	
		Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Gly
					405						410				415		
		Val	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn
				420						425				430			
40		Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala
		435						440					445				
		Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Asp	Asp	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro
		450						455					460				
		Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile
45		465					470					475				480	
		Thr	Gly	Phe	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr
					485						490			495			
		Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ala

RU 2 840 407 C1

[illegible]

	aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctgca gtcctcagga	600
	ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac	660
	atctgcaacg tgaatcacao gccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa	720
	tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccc tgcccagcac ctgaagccgc agggggaccc	780
5	tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccttgag	840
	gtcacatgcg tgggtggtgtc agtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac	900
	gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagcccc gggaggagca gtacaacagc	960
	acgtaccggg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag	1020
	tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa	1080
10	gccaaaggcc agccccggga accacaggtg tacgtgctgc ccccatcccg ggacgagctg	1140
	accaagaacc aggtcagcct gctgtgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc	1200
	gtggagtggg agagcaatgg ccagcccagag aacaactacc tgacctggcc tcccgctgtg	1260
	gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag	1320
	cagggcaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacaccag	1380
15	aagagcctct ccctgtctcc cggc	1404
	<210> 98	
	<211> 711	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная	
20	<220>	
	<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYA-0001-LC	
	<400> 98	
	atggtgctgc agaccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc	60
	cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc	120
25	tctgtctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcctggta ccagcagctc	180
	ccaggaacag ccccaaaact cctcatattat gacaataata agcgaccctc agggattcct	240
	gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag	300
	actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgccccttgg	360
	gtgttcggcg gagggaccaaa ggtcaccgtc ctaggccagc ctaaggctgc ccctagcgtg	420
30	accctgttcc ctccctccag cgaggagctt caagctaaca aggccaccct ggtgtgtctt	480
	atctctgact tctaccctgg cgctgtgacc gtggcctgga aggctgacag ctcccctgtg	540
	aaggccggag tggagaccac cacacctagc aagcagtcta acaacaagta cgctgccagc	600
	tcctacctga gccttaccac tgagcagtggt aagtctcaca gaagctactc ctgtcaagtg	660
	accacagagg gcagcaccgt ggagaagacc gtggctccta ccgagtgttc c	711
35	<210> 99	
	<211> 468	
	<212> БЕЛОК	
	<213> Искусственная	
	<220>	
40	<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYA-0001-Fab-NC1-k	
	делеция	
	<400> 99	
	Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp	
	1 5 10 15	
45	Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln	
	20 25 30	
	Pro Gly Arg Ser Leu Thr Pro Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ser Ile	
	35 40 45	

RU 2 840 407 C1

	Arg	Ser	Tyr	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu
	50						55					60				
	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Phe	Ala
	65					70				75						80
5	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Glu	Ser	Glu	Asn
				85						90					95	
	Met	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
				100					105					110		
	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp	Ile
10			115					120					125			
	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
	130						135					140				
	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly
	145					150					155					160
15	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
				165						170					175	
	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
				180					185					190		
	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
20			195					200					205			
	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
	210						215					220				
	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys
	225					230				235						240
25	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala
				245						250					255	
	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
			260					265					270			
	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Ser	Val
30			275					280					285			
	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
	290						295					300				
	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
	305				310					315						320
35	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu
				325						330					335	
	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala
			340						345					350		
	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro
40			355					360					365			
	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln
	370					375					380					
	Val	Ser	Leu	Leu	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
	385				390					395						400
45	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Leu	Thr	Trp
				405						410				415		
	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu
			420						425					430		

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460
5 Leu Ser Pro Gly
465
<210> 100
<211> 237
<212> БЕЛОК
10 <213> Искусственная
<220>
<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYA-0001-LC
<400> 100
Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
15 1 5 10 15
Gly Ala Tyr Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala
20 20 25 30
Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
35 40 45
20 Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
50 55 60
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile
25 85 90 95
Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp
100 105 110
Asp Ser Ser Leu Ser Ala Pro Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
115 120 125
30 Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro
130 135 140
Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
145 150 155 160
Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
35 165 170 175
Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln
180 185 190
Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu
195 200 205
40 Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly
210 215 220
Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230 235
<210> 101
45 <211> 1404
<212> ДНК
<213> Искусственная
<220>

<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYA-1143-Fab-NC1-k делеция

<400> 101

	atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcgag	60
5	gtgcagctgg	tggagtcttg	gggaggcgtg	gtccagcctg	ggaggtccct	gacaccctcc	120
	tgttcagcgt	ctggattctc	catccgtagc	tatgatatac	actgggtccg	cctgggtcca	180
	ggcaaggggc	tagagtgggt	ggccactata	tcatatgatg	gaagtcagaa	gtacttcgca	240
	gactccgtga	agggccgatt	taccatcttc	agagacgaat	cggagaacat	ggtgtatctg	300
	caaattgagcg	gcctgagagt	tgaggacacg	gctgtttatc	actgtgagag	agggagtagt	360
10	gggtcattatg	aggcttttga	tatctggggc	caagggacaa	tggtcaccgt	ctcttcagcc	420
	tccaccaagg	gccccagcgt	cttccccctg	gcaccctcct	ccaagagcac	ctctggcggc	480
	acagccgccc	tgggctgcct	ggtcaaggac	tacttccccg	aaccctgac	cgtgagctgg	540
	aactcaggcg	ccctgaccag	cggcgtgcac	accttccccg	ctgtcctgca	gtcctcagga	600
	ctctactccc	tcagcagcgt	ggtgaccgtg	ccctccagca	gcttgggcac	ccagacctac	660
15	atctgcaacg	tgaatcaca	gcccagcaac	accaaggtgg	acaagagagt	tgagcccaaa	720
	tcttgtgaca	aaactcacac	atgccacccc	tgcccagcac	ctgaagccgc	agggggaccc	780
	tcagtcttcc	tcttcccccc	aaaacccaag	gacaccctca	tgatctcccg	gaccctgag	840
	gtcacatgcg	tgggtggtgc	agtgagccac	gaagaccctg	aggtaagtt	caactggtac	900
	gtggacggcg	tggaggtgca	taatgccaa	acaaagcccc	gggaggagca	gtacaacagc	960
20	acgtaccggg	tggtcagcgt	cctcaccgtc	ctgcaccagg	actggctgaa	tggcaaggag	1020
	tacaagtgca	aggtctccaa	caaagccctc	ccagccccca	tcgagaaaac	catctccaaa	1080
	gccaaaggcc	agccccggga	accacaggtg	tacgtgctgc	ccccatcccg	ggacgagctg	1140
	accaagaacc	aggtcagcct	gctgtgcctg	gtcaaaggct	tctatcccag	cgacatcgcc	1200
	gtggagtggtg	agagcaatgg	ccagcccag	aacaactacc	tgacctggcc	tcccgtgctg	1260
25	gactccgacg	gctccttctt	cctctacagc	aagctcaccg	tggacaagag	caggtggcag	1320
	cagggcaacg	tcttctcatg	ctccgtgatg	catgaggctc	tgcacaacca	ctacaccag	1380
	aagagcctct	ccctgtctcc	cggc				1404

<210> 102

<211> 711

30 <212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYA-1143-LC

<400> 102

35	atggtgctgc	agaccaggt	gttcatctcc	ctgctgctgt	ggatctccgg	cgcgtagcgc	60
	cagtctgtgt	tgacgcagcc	gccctcagtg	tctgcggccc	caggacagaa	gtcaccatc	120
	tctgtctctg	gaagcagctc	caacattggg	aattggtatg	tatcctggta	ccagcagctc	180
	ccaggaacag	ccccaaact	cctcatttat	gacaataata	agcgaccctc	agggattcct	240
	gaccgattct	ctggctccaa	gtctggcacg	tcagccaccc	tgggcatcac	cggactccag	300
40	actggggacg	aggccgatta	ttactgcgga	acatgggata	gcagcctgag	tgccccttgg	360
	gtgttcggcg	gagggacca	ggtcaccgtc	ctaggccagc	ctaaggctgc	ccctagcgtg	420
	accctgttcc	ctccttccag	cgaggagctt	caagctaaca	aggccaccct	ggtgtgtctt	480
	atctctgact	tctaccctgg	cgctgtgacc	gtggcctgga	aggctgacag	ctcccctgtg	540
	aaggccggag	tggagaccac	cacacctagc	aagcagtcta	acaacaagta	cgctgccagc	600
45	tcctacctga	gccttaccct	tgagcagtg	aagtctcaca	gaagctactc	ctgtcaagt	660
	accacagagg	gcagcaccgt	ggagaagacc	gtggctccta	ccgagtgttc	c	711

<210> 103

<211> 1476

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность СЗЕ-7085-НС2-к делеция

5 <400> 103

```

atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga      60
gaagtgcagc tgggtggaatc cggggggggc ctggtgcagc ctgggggggag cctgagactg      120
agttgtgccg cctctggggg gacatttaac tactatggca tgtcttggat ccgccaggca      180
cctggaaagg gcctggagtg ggtggccagc atcactaggt ccggcgggag aatctactat      240
10 cccgacagcg tcaagggcag gttcacaatt tcccgcgaga acacacagaa aactctgtac      300
ctgcagatga atagcctgag agccgaagat acagctgtgt actattgcac tctggacggc      360
agggatgggt gggtcgccta ttggggggcag ggaaccctgg tgacagtcag ctccggagga      420
ggaggatctg gcggaggagg cagtggggga ggcgggtcaa actttatgct cactcagccg      480
tcctctgttt ctggcgtaac tggccaacgg gtgaccatta gctgtacggg taataccggg      540
15 aatatcgggt ctaactacgt gaactggtat cagcagcttc cagggacagc tcccaagttg      600
ctgatctatc gcgacgacaa aagaccctca ggggtccctg accgatttag tggcagcaaa      660
agcggtaact ccgcttccct ggcgataacc ggctttcagg ccgaagatga ggcagactac      720
tattgccagt catattccag cggcttcac ttcggaggcg gaactaagct gacagtgttg      780
gcagccgagc ccaaactctt tgacaaaact cacacatgcc caccctgccc agcacctgaa      840
20 gccgcagggg gaccctcagt ctctctcttc ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgac      900
tcccggaacc ctgaggtcac atgcgtgggt gtgtcagtga gccacgaaga ccctgaggtc      960
aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccccgggag      1020
gagcagtaca acagcacgta ccgggtgggt agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg      1080
ctgaatggca aggagtacaa gtgcaagggt tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag      1140
25 aaaaccatct ccaaagccaa aggccagccc cgggaaccac aggtgtacgt gtacccccca      1200
tcccgggacg agctgaccaa gaaccagggt agcctgacct gcctggtcaa aggttctat      1260
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatggccagc ccgagaacaa ctacaagacc      1320
acccctcccc tgctggactc cgacggctcc ttcgccctcg tgagcaagct caccgtggac      1380
aagagcaggt ggcagcaggg caacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac      1440
30 aaccactaca ccagaagag cctctccctg tctccc      1476

```

<210> 104

<211> 468

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

35 <220>

<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYA-1143-Fab-НС1-к делеция

<400> 104

```

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

```

RU 2 840 407 C1

	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Glu	Ser	Glu	Asn
				85						90					95	
	Met	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
				100					105					110		
5	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp	Ile
				115					120					125		
	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
				130					135					140		
	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly
10						150					155					160
	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
					165					170					175	
	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
					180					185				190		
15	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
					195				200					205		
	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
							215						220			
	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys
20						230					235					240
	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala
						245					250				255	
	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
						260				265				270		
25	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Ser	Val
								280						285		
	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
								295						300		
	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
30						310					315					320
	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu
						325					330				335	
	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala
						340					345			350		
35	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro
								360						365		
	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln
								375						380		
	Val	Ser	Leu	Leu	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
40						390					395					400
	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Leu	Thr	Trp
						405					410				415	
	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu
						420								430		
45	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser
						435					440			445		
	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser
						450								460		

Leu Ser Pro Gly
 465
 <210> 105
 <211> 237
 5 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYA-1143-LC
 <400> 105

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

40 <210> 106
 <211> 493
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 45 <223> Полноразмерная аминокислотная последовательность СЗЕ-7085-НС2-к делеция
 <400> 106

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
 1 5 10 15

RU 2 840 407 C1

	Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val
				20					25					30		
	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr
			35					40					45			
5	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
		50					55					60				
	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr
	65					70				75					80	
	Pro	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln
10					85					90					95	
	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
				100					105					110		
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp
			115					120					125			
15	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
		130					135					140				
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro
	145					150					155					160
	Ser	Ser	Val	Ser	Gly	Val	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr
20					165					170					175	
	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn	Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln
				180					185					190		
	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Asp	Asp	Lys	Arg
			195					200					205			
25	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser
		210					215					220				
	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Thr	Gly	Phe	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr
	225					230					235					240
	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr	Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys
30					245					250					255	
	Leu	Thr	Val	Leu	Ala	Ala	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr
				260					265					270		
	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
			275					280					285			
35	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
		290					295					300				
	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Ser	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
	305					310					315					320
	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
40					325					330					335	
	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
				340					345					350		
	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
			355					360					365			
45	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
		370					375					380				
	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Tyr	Pro	Pro
	385					390					395					400

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
405 410 415
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
420 425 430
5 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
435 440 445
Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
450 455 460
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
10 465 470 475 480
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
485 490
<210> 107
<211> 1497
15 <212> ДНК
<213> Искусственная
<220>
<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYA-1143-NC1-к делеция
<400> 107
20 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga 60
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgacaccc 120
tcctgttcag cgtctggatt ctccatccgt agctatgata tacactgggt ccgcctggct 180
ccaggcaagg ggctagagtg ggtggccact atatcatatg atggaagtca gaagtacttc 240
gcagactccg tgaaggggccg atttaccatc ttcagagacg aatcggagaa catggtgtat 300
25 ctgcaaatga gcggcctgag agttgaggac acggctgttt atcactgtgc gagagggagt 360
agtggtcatt atgaggcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca 420
ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggcagc ggcggtggcg ggagtcagtc tgtgttgacg 480
cagccgccct cagtgtctgc ggccccagga cagaaggcca ccatctcctg ctctggaagc 540
agctccaaca ttgggaattg gtatgtatcc tggtagcagc agctcccagg aacagccccc 600
30 aaactcctca tttatgacaa taataagcga ccctcaggga ttcttgaccg attctctggc 660
tccaagtctg gcacgtcagc caccctgggc atcaccggac tccagactgg ggacgaggcc 720
gattattact gcggaacatg ggatagcagc ctgagtgccc cttgggtgtt cggcggaggg 780
accaaggcca cgcgcctagc agccgagccc aaatcttctg acaaaaactca cacatgccca 840
ccctgcccag cacctgaagc cgcaggggga ccctcagtc tctcttctcc cccaaaaccc 900
35 aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat gcgtgggtgg gtcagtgcagc 960
cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggagc gcgtggaggt gcataatgcc 1020
aagacaaagc cccgggagga gcagtacaac agcacgtacc ggggtggtcag cgtcctcacc 1080
gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gactacaagt gcaaggctc caacaaagcc 1140
ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag gccagccccg ggaaccacag 1200
40 gtgtacgtgc tgcccccatc ccgggacgag ctgaccaaga accaggtcag cctgctgtgc 1260
ctggtcaaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tggccagccc 1320
gagaacaact acctgacctg gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac 1380
agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggca acgtcttctc atgctccgtg 1440
atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacc cagaagagcc tctccctgtc tcccggc 1497
45 <210> 108
<211> 499
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYA-1143-NC1-k делеция

<400> 108

	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp
5	1				5					10					15	
	Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val
				20					25					30		
	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Thr	Pro	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser
				35				40					45			
10	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
		50					55				60					
	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Phe
	65					70				75					80	
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Glu	Ser	Glu
15					85					90				95		
	Asn	Met	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala
				100					105				110			
	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp
			115				120					125				
20	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
		130					135					140				
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr
	145				150					155				160		
	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Ser
25					165					170				175		
	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr
				180					185				190			
	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn
			195				200					205				
30	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly
		210					215					220				
	Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Asp	Glu	Ala
	225				230					235				240		
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val
35					245					250				255		
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Ala	Ala	Glu	Pro	Lys	Ser
				260					265				270			
	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala
			275				280					285				
40	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
		290					295				300					
	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Ser	Val	Ser
	305					310				315					320	
	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
45					325					330				335		
	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
			340						345				350			
	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn

RU 2 840 407 C1

[illegible]

	gtcctgcagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc	1380
	ttggggcacc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac	1440
	aagagagttg agcccaaadc ttgtgacaaa actcacacat gcccaccctg cccagcacct	1500
	gaagccgcag ggggaccctc agtcttcctc ttccccccaa aaccaagga caccctcatg	1560
5	atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtgtcag tgagccacga agaccctgag	1620
	gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccccgg	1680
	gaggagcagt acaacagcac gtaccgggtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac	1740
	tggtgtaatg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aagccctccc agccccatc	1800
	gagaaaacca tctccaaagc caaaggccag ccccggaac cacaggtgta cgtgtacccc	1860
10	ccatcccggg acgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc	1920
	tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatggcc agcccgagaa caactacaag	1980
	accaccctc cctgtctgga ctccgacggc tccttcgccc tcgtgagcaa gctcacctg	2040
	gacaagagca ggtggcagca gggcaacgtc ttctcatgct cctgatgca tgaggctctg	2100
	cacaaccact acaccagaa gagcctctcc ctgtctcccg gc	2142
15	<210> 110	
	<211> 711	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная	
	<220>	
20	<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYA-1154-LC	
	<400> 110	
	atggtgctgc agaccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc	60
	cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc	120
	tctgtctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcctggta ccagcggctc	180
25	ccaggaacag cccccaact cctcatattat gacaataata agcgaccctc agggattcct	240
	gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag	300
	actggggacg agggcgatta ctactgcgga gcatgggata gcagcctgag tgccccttgg	360
	gtgttcggcg gagggaccaaa ggtcacccgtc ctaggccagc ctaaggctgc ccctagcgtg	420
	accctgttcc ctcttccag cgaggagctt caagctaaca aggccaccct ggtgtgtctt	480
30	atctctgact tctaccctgg cgtgtgacc gtggcctgga aggctgacag ctcccctgtg	540
	aaggccggag tggagaccac cacacctagc aagcagtcta acaacaagta cgctgccagc	600
	tcctacctga gccttaccac tgagcagtg aagtctcaca gaagctactc ctgtcaagtg	660
	accacagagg gcagcaccgt ggagaagacc gtggctccta ccgagtgttc c	711
	<210> 111	
35	<211> 735	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная	
	<220>	
	<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность OAA-NC1-к делеция	
40	<400> 111	
	atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgac	60
	aaaactcaca catgcccacc ctgcccagca cctgaagccg cagggggacc ctcagtcttc	120
	ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc	180
	gtggtggtgt cagtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc	240
45	gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccc cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg	300
	gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc	360
	aaggctctca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggc	420
	cagccccggg aaccacaggt gtacgtgctg ccccatccc gggacgagct gaccaagaac	480

caggtcagcc tgctgtgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 540
gagagcaatg gccagccccga gaacaactac ctgacctggc ctcccgtgct ggactccgac 600
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtggca gcagggcaac 660
gtctttctcat gctccgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacaccca gaagagcctc 720
5 tccctgtctc ccggc 735
<210> 112
<211> 714
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная
10 <220>
<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность СЗЕ-7085-NYA-1154-Fab-
НС2-k делеция
<400> 112
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
15 1 5 10 15
Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
20 20 25 30
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr
35 40 45
20 Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
50 55 60
Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr
65 70 75 80
Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln
25 85 90 95
Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp
115 120 125
30 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro
145 150 155 160
Ser Ser Val Ser Gly Val Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr
35 165 170 175
Gly Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln
180 185 190
Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg
195 200 205
40 Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser
210 215 220
Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Phe Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
225 230 235 240
Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys
45 245 250 255
Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
260 265 270
Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Thr Pro Ser Cys Ser

RU 2 840 407 C1

	275		280		285
	Ala Ser Gly Phe Ser Ile Arg Ser Tyr Asp Met His Trp Val Arg Gln				
	290		295		300
5	Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly				
	305		310		315
	Ser Gln Lys Tyr Phe Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe				
		325		330	335
	Arg Asp Glu Ser Glu Asn Met Val Tyr Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg				
		340		345	350
10	Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys Ala Arg Gly Ser Ser Asn His				
		355		360	365
	Tyr Glu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser				
		370		375	380
15	Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser				
	385		390		395
	Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp				
		405		410	415
	Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr				
		420		425	430
20	Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr				
		435		440	445
	Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln				
		450		455	460
25	Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp				
	465		470		475
	Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro				
		485		490	495
	Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro				
		500		505	510
30	Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr				
		515		520	525
	Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn				
		530		535	540
35	Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg				
	545		550		555
	Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val				
		565		570	575
	Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser				
		580		585	590
40	Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys				
		595		600	605
	Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp				
		610		615	620
45	Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe				
	625		630		635
	Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu				
		645		650	655
	Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe				

RU 2 840 407 C1

	660		665		670
	Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly				
	675		680		685
	Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr				
5	690		695		700
	Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly				
	705		710		
	<210> 113				
	<211> 237				
10	<212> БЕЛОК				
	<213> Искусственная				
	<220>				
	<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYA-1154-LC				
	<400> 113				
15	Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser				
	1 5 10 15				
	Gly Ala Tyr Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala				
	20 25 30				
	Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn				
20	35 40 45				
	Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Thr Ala				
	50 55 60				
	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro				
	65 70 75 80				
25	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile				
	85 90 95				
	Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp				
	100 105 110				
	Asp Ser Ser Leu Ser Ala Pro Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val				
30	115 120 125				
	Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro				
	130 135 140				
	Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu				
	145 150 155 160				
35	Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp				
	165 170 175				
	Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln				
	180 185 190				
	Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu				
40	195 200 205				
	Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly				
	210 215 220				
	Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser				
	225 230 235				
45	<210> 114				
	<211> 245				
	<212> БЕЛОК				
	<213> Искусственная				

<220>

<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность OAA-NC1-к делеция

<400> 114

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

<210> 115

<211> 2232

<212> ДНК

<213> Искусственная

40 <220>

<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYF-0010-NC2-к делеция

<400> 115

atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga 60
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgacaccc 120
45 tctgttcag cgtctggatt ctccatccgt agttatgata tgcactgggt ccgccaggct 180
ccaggcaagg ggctagagtg ggtggccact atatcatatg atggaagtca gaagtacttc 240
gcagactccg tgaagggccg atttaccatc ttcagagacg aatcggagaa catggtgtat 300
ctgcaaatga gcggcctgag agttgaggac acggccgttt atcactgtgc gagagggagt 360

	agtaatcatt atgaggcttt tgatatctgg ggccaaggga caatgggtcac cgtctcttca	420
	ggtggaggcg gttcaggcg aggtggcagc ggcggtggcg ggagtcagtc tgtgttgacg	480
	cagccgccct cagtgtctgc ggccccagga cagaagggtca ccatctcctg ctctggaagc	540
	agctccaaca ttgggaataa ttatgtatcc tggtagcagc ggctcccagg aacagccccc	600
5	aaactcctca tttatgacaa taataagcga ccctcaggga ttcctgaccg attctctggc	660
	tccaagtctg gcacgtcagc caccctgggc atcaccggac tccagactgg ggacgaggcc	720
	gattactact gcgagcatg ggatagcagc ctgagtgccc cttgggtgtt cggcgagggg	780
	accaaggtca ccgtcctagg gggaggcggg tcagaagtgc agctgggtgga atccgggggg	840
	ggcctggtgc agcctggggg gagcctgaga ctgagttgtg ccgcctctgg ggtgacattt	900
10	aactactatg gcatgtcttg gatccgccag gcacctggaa agggcctgga gtgggtggcc	960
	agcatcacta ggtccggcg gccaatctac tatcccgaca gcgtaaggg caggttcaca	1020
	atctcccgcg agaacacaca gaaaactctg tacctgcaga tgaatagcct gagagccgaa	1080
	gatacagctg tgtactattg cactctggac ggcagggatg ggtgggtcgc ctattggggg	1140
	cagggaaccc tggtagacagt cagctccgga ggaggaggat ctggcgagg aggagtgagg	1200
15	ggaggcgggg caaactttat gctcactcag ccgtcctctg tttctggcgt acctggccaa	1260
	cggttgacca ttagctgtac gggtaataacc gggaatatcg ggtctaacta cgtgaactgg	1320
	tatcagcagc ttccaggggac agctcccaag ttgtgatct atcgcgacga caaaagaccc	1380
	tcaggggtcc ctgaccgatt tagtggcagc aaaagcggta cttccgcttc cctggcgata	1440
	accggctttc aggccgaaga tgaggcagac tactattgcc agtcatattc cagcggttc	1500
20	atcttcggag gcggaactaa gctgacagtg ttggcagccg agcccaaadc ttctgacaaa	1560
	actcacacat gccaccctg cccagcacct gaagccgcag ggggaccctc agtcttcctc	1620
	ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggc cacatgcgtg	1680
	gtggtgtcag tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg	1740
	gagggtgcata atgccaagac aaagccccgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgggtg	1800
25	gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcag	1860
	gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaaggccag	1920
	ccccgggaac cacagggtga cgtgtacccc ccatcccgga acgagctgac caagaaccag	1980
	gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc tatcccgagc acatcgccgt ggagtgagg	2040
	agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accaccctc ccgtgctgga ctccgacggc	2100
30	tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca gggcaacgtc	2160
	ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acaccagaa gagcctctcc	2220
	ctgtctcccc gc	2232
	<210> 116	
	<211> 2232	
35	<212> ДНК	
	<213> Искусственная	
	<220>	
	<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYF-0004-НС2-к делеция	
	<400> 116	
40	atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga	60
	gaagtgcagc tgggtggaatc cggggggggc ctggtgcagc ctgggggggag cctgagactg	120
	agttgtgccg cctctggggg gacatttaac tactatggca tgtcttggtat ccgccaggca	180
	cctggaaagg gcctggagtg ggtggccagc atcactaggt ccggcgggcg aatctactat	240
	ccgcagacgc tcaagggcag gttcacaatt tcccgcgaga acacacagaa aactctgtac	300
45	ctgcagatga atagcctgag agccgaagat acagctgtgt actattgcac tctggacggc	360
	agggatgggt ggggtcgcta ttggggggcag ggaaccctgg tgacagtcag ctccggagga	420
	ggaggatctg gcgaggagg cagtggggga ggcgggtcaa actttatgct cactcagccg	480
	tcctctgttt ctggcgtagc tggccaacgg gtgaccatta gctgtacggg taataccggg	540

	aatatcgggt	ctaactacgt	gaactggtat	cagcagcttc	cagggacagc	tcccaagttg	600
	ctgatctatc	gcgacgacaa	aagaccctca	ggggtccctg	accgatttag	tggcagcaaa	660
	agcggtaactt	ccgcttccct	ggcgataacc	ggctttcagg	ccgaagatga	ggcagactac	720
	tattgccagt	catattccag	cggcttcac	ttcggaggcg	gaactaagct	gacagtgttg	780
5	gggggaggcg	gttcagaggt	gcagctggtg	gagtctgggg	gaggcgtggt	ccagcctggg	840
	aggtccctga	caccctcctg	ttcagcgtct	ggattctcca	tccgtagtta	tgatatgcac	900
	tgggtccgcc	aggctccagg	caaggggcta	gagtgggtgg	ccactatatc	atatgatgga	960
	agtcagaagt	acttcgcaga	ctccgtgaag	ggccgattta	ccatcttcag	agacgaatcg	1020
	gagaacatgg	tgtatctgca	aatgagcggc	ctgagagttg	aggacacggc	cgtttatcac	1080
10	tgtgcgagag	ggagtagtaa	tcattatgag	gcttttgata	tctggggcca	agggacaatg	1140
	gtcaccgtct	cttcagggtg	aggcggttca	ggcggagggtg	gcagcggcgg	tggcgggagt	1200
	cagtctgtgt	tgacgcagcc	gccctcagtg	tctgcggccc	caggacagaa	ggtcaccatc	1260
	tcctgctctg	gaagcagctc	caacattggg	aataattatg	tatcctggta	ccagcggctc	1320
	ccaggaacag	ccccaaact	cctcatTTat	gacaataata	agcgaccctc	agggattcct	1380
15	gaccgattct	ctggctccaa	gtctggcacg	tcagccaccc	tgggcatcac	cggactccag	1440
	actggggacg	aggccgatta	ctactgcgga	gcatgggata	gcagcctgag	tgccccttgg	1500
	gtgttcggcg	gagggaccaa	ggtcaccgtc	ctagcagccg	agcccaaadc	ttctgacaaa	1560
	actcacacat	gcccaccctg	cccagcacct	gaagccgcag	ggggaccctc	agtcttcctc	1620
	ttccccccaa	aacccaagga	caccctcatg	atctcccggg	cccctgaggt	cacatgcgtg	1680
20	gtggtgtcag	tgagccacga	agaccctgag	gtcaagttca	actggtacgt	ggacggcgtg	1740
	gaggtgcata	atgccaagac	aaagccccgg	gaggagcagt	acaacagcac	gtaccgggtg	1800
	gtcagcgtcc	tcaccgtcct	gcaccaggac	tggctgaatg	gcaaggagta	caagtgcaag	1860
	gtctccaaca	aagccctccc	agccccatc	gagaaaacca	tctccaaagc	caaaggccag	1920
	ccccgggaac	cacaggtgta	cgtgtacccc	ccatcccggg	acgagctgac	caagaaccag	1980
25	gtcagcctga	cctgcctggt	caaaggcttc	tatcccagcg	acatcgccgt	ggagtgggag	2040
	agcaatggcc	agcccgagaa	caactacaag	accaccctc	ccgtgctgga	ctccgacggc	2100
	tccttcgccc	tcgtgagcaa	gctcaccgtg	gacaagagca	ggtggcagca	gggcaacgtc	2160
	ttctcatgct	ccgtgatgca	tgaggctctg	cacaaccact	acaccagaa	gagcctctcc	2220
	ctgtctcccc	gc					2232
30	<210>	117					
	<211>	2232					
	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная					
	<220>						
35	<223>	Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYF-0011-NC2-k делеция					
	<400>	117					
	atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcgga	60
	gaggtgcagc	tgggtggagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctgggaggtc	cctgacaccc	120
	tcctgttcag	cgtctggatt	ctccatccgt	agctatgata	tacactgggt	ccgcttggt	180
40	ccaggcaagg	ggctagagtg	ggtggccact	atatcatatg	atggaagtca	gaagtacttc	240
	gcagactccg	tgaagggccg	atttaccatc	ttcagagacg	aatcgagaga	catggtgtat	300
	ctgcaaatga	gcggcctgag	agttgaggac	acggctgttt	atcactgtgc	gagagggagt	360
	agtggtcatt	atgaggcttt	tgatatctgg	ggccaaggga	caatggtcac	cgtctcttca	420
	ggtggaggcg	gttcaggcgg	agggtggcagc	ggcgggtggcg	ggagtcatgc	tgtgttgacg	480
45	cagccgccct	cagtgtctgc	ggccccagga	cagaagggtca	ccatctcctg	ctctggaagc	540
	agctccaaca	ttgggaattg	gtatgtatcc	tggtagcagc	agctcccagg	aacagccccc	600
	aaactcctca	tttatgacaa	taataagcga	ccctcaggga	ttcctgaccg	attctctggc	660
	tccaagtctg	gcacgtcagc	caccctgggc	atcaccggac	tccagactgg	ggacgaggcc	720

gattattact gcggaacatg ggatagcagc ctgagtgtccc cttgggtgtt cggcggaggg 780
 accaaggtca ccgtccctagg gggaggcggg tcagaagtgc agctggtgga atccgggggg 840
 ggccctggtgc agcctggggg gagcctgaga ctgagttgtg ccgcctcttg ggtgacattt 900
 aactactatg gcatgtcttg gatccgccag gcacctggaa agggcctgga gtgggtggcc 960
 5 agcatcacta ggtccggcgg gcgaatctac tatcccgcaga gctcaaggg caggttcaca 1020
 atttcccgcg agaacacaca gaaaactctg tacttgacaga tgaatagcct gagagccgaa 1080
 gatacagctg tgtactattg cactctggac ggcagggatg ggtgggtcgc ctattggggg 1140
 cagggaaccc tggtgacagt cagctccgga ggaggaggat ctggcggagg aggcagtggg 1200
 ggaggcgggt caaactttat gctcactcag ccgtcctctg tttctggcgt acctggccaa 1260
 10 cgggtgacca ttagctgtac gggtaatacc gggaatatcg ggtctaacta cgtgaactgg 1320
 tatcagcagc ttccaggggac agctcccaag ttgctgatct atcgcgacga caaaagaccc 1380
 tcaggggtcc ctgaccgatt tagtggcagc aaaagcggta cttccgcttc cctggcgata 1440
 accggctttc aggccgaaga tgaggcagac tactattgcc agtcatattc cagcggcttc 1500
 atcttcggag gcggaactaa gctgacagtg ttggcagccg agcccaaadc ttctgacaaa 1560
 15 actcacacat gcccaccctg cccagcacct gaagccgcag ggggaccctc agtcttcctc 1620
 ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg 1680
 gtgggtgtcag tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 1740
 gaggtgcata atgccaagac aaagccccgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgggtg 1800
 gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag 1860
 20 gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaaggccag 1920
 ccccggaac cacaggtgta cgtgtacccc ccatcccggg acgagctgac caagaaccag 1980
 gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 2040
 agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accaccctc ccgtgctgga ctccgacggc 2100
 tccttcgccc tcgtgagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca gggcaacgtc 2160
 25 ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acaccagaa gagcctctcc 2220
 ctgtctccccg gc 2232
 <210> 118
 <211> 744
 <212> БЕЛОК
 30 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYF-0010-NC2-к делеция
 <400> 118
 Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
 35 1 5 10 15
 Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
 20 25 30
 Gln Pro Gly Arg Ser Leu Thr Pro Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ser
 35 40 45
 40 Ile Arg Ser Tyr Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 50 55 60
 Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Phe
 65 70 75 80
 Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Glu Ser Glu
 45 85 90 95
 Asn Met Val Tyr Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala
 100 105 110
 Val Tyr His Cys Ala Arg Gly Ser Ser Asn His Tyr Glu Ala Phe Asp

RU 2 840 407 C1

	115		120		125												
	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
	130						135						140				
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr	
5	145					150					155					160	
	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Ser	
					165					170					175		
	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Asn	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	
				180					185					190			
10	Gln	Arg	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn	
	195						200						205				
	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	
	210						215					220					
	Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Asp	Glu	Ala	
15	225					230					235					240	
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val	
					245					250					255		
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	
				260					265				270				
20	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	
	275						280						285				
	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly	
	290					295						300					
	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	
25	305					310					315					320	
	Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys	
					325					330					335		
	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu	
				340					345				350				
30	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	
	355						360						365				
	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	
	370					375						380					
	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
35	385					390					395					400	
	Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Gly	
					405					410					415		
	Val	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn	
				420					425				430				
40	Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	
	435						440						445				
	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Asp	Asp	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	
	450					455						460					
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	
45	465					470					475					480	
	Thr	Gly	Phe	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr	
					485				490				495				
	Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ala	

	500		505		510
	Ala Glu Pro Lys Ser Ser Asp	Lys Thr His Thr Cys Pro	Pro Cys Pro		
	515	520	525		
5	Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly	Pro Ser Val Phe Leu Phe	Pro Pro Lys		
	530	535	540		
	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr	Cys Val		
	545	550	555	560	
	Val Val Ser Val Ser His Glu	Asp Pro Glu Val Lys Phe	Asn Trp Tyr		
	565	570	575		
10	Val Asp Gly Val Glu Val His	Asn Ala Lys Thr Lys Pro	Arg Glu Glu		
	580	585	590		
	Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg	Val Val Ser Val Leu Thr	Val Leu His		
	595	600	605		
15	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	Glu Tyr Lys Cys Lys Val	Ser Asn Lys		
	610	615	620		
	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu	Lys Thr Ile Ser Lys Ala	Lys Gly Gln		
	625	630	635	640	
	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	Val Tyr Pro Pro Ser Arg	Asp Glu Leu		
	645	650	655		
20	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu	Thr Cys Leu Val Lys Gly	Phe Tyr Pro		
	660	665	670		
	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp	Glu Ser Asn Gly Gln Pro	Glu Asn Asn		
	675	680	685		
25	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val	Leu Asp Ser Asp Gly Ser	Phe Ala Leu		
	690	695	700		
	Val Ser Lys Leu Thr Val Asp	Lys Ser Arg Trp Gln Gln	Gly Asn Val		
	705	710	715	720	
	Phe Ser Cys Ser Val Met His	Glu Ala Leu His Asn His	Tyr Thr Gln		
	725	730	735		
30	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro	Gly			
	740				
	<210>	119			
	<211>	744			
	<212>	БЕЛОК			
35	<213>	Искусственная			
	<220>				
	<223>	Полноразмерная аминокислотная последовательность NYF-0004-НС2-к делеция			
	<400>	119			
40	Met Lys His Leu Trp Phe Phe	Leu Leu Leu Val Ala Ala	Pro Arg Trp		
	1	5	10	15	
	Val Leu Ser Gly Glu Val Gln	Leu Val Glu Ser Gly Gly	Gly Leu Val		
	20	25	30		
	Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg	Leu Ser Cys Ala Ala	Ser Gly Val Thr		
	35	40	45		
45	Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser	Trp Ile Arg Gln Ala Pro	Gly Lys Gly		
	50	55	60		
	Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile	Thr Arg Ser Gly Gly	Arg Ile Tyr Tyr		
	65	70	75	80	

RU 2 840 407 C1

	Pro	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln
					85					90					95	
	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
				100					105					110		
5	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp
			115					120					125			
	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			130					135					140			
	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro
10	145					150					155					160
	Ser	Ser	Val	Ser	Gly	Val	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr
					165					170					175	
	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn	Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln
				180					185						190	
15	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Asp	Asp	Lys	Arg
			195					200					205			
	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser
			210				215					220				
	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Thr	Gly	Phe	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr
20	225					230				235						240
	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr	Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys
					245					250					255	
	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser
				260				265					270			
25	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Thr	Pro	Ser	Cys	Ser
			275					280					285			
	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln
			290				295					300				
	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly
30	305					310				315						320
	Ser	Gln	Lys	Tyr	Phe	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe
					325					330					335	
	Arg	Asp	Glu	Ser	Glu	Asn	Met	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg
				340					345					350		
35	Val	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Asn	His
			355					360					365			
	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser
			370				375					380				
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
40	385					390					395					400
	Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln
				405						410				415		
	Lys	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Asn
				420					425					430		
45	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Arg	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
			435					440				445				
	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
			450				455					460				

RU 2 840 407 C1

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
 465 470 475 480
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp Asp Ser Ser Leu
 485 490 495
 5 Ser Ala Pro Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ala
 500 505 510
 Ala Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 515 520 525
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 10 530 535 540
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 545 550 555 560
 Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 565 570 575
 15 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 580 585 590
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 595 600 605
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 20 610 615 620
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 625 630 635 640
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 645 650 655
 25 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 660 665 670
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 675 680 685
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu
 30 690 695 700
 Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 705 710 715 720
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 725 730 735
 35 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 740
 <210> 120
 <211> 744
 <212> БЕЛОК
 40 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYF-0011-НС2-к делеция
 <400> 120
 Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
 45 1 5 10 15
 Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
 20 25 30
 Gln Pro Gly Arg Ser Leu Thr Pro Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ser

RU 2 840 407 C1

		35		40		45											
		Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
		50					55					60					
		Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Phe
5		65				70					75					80	
		Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Glu	Ser	Glu
					85				90					95			
		Asn	Met	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala
				100					105					110			
10		Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp
			115					120					125				
		Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
		130					135					140					
		Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr
15		145				150					155					160	
		Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Ser
					165					170					175		
		Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr
				180					185					190			
20		Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn
			195					200					205				
		Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly
		210					215						220				
		Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Asp	Glu	Ala
25		225				230					235					240	
		Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val
					245					250					255		
		Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu
				260					265					270			
30		Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser
			275					280					285				
		Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly
		290				295						300					
		Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala
35		305				310					315					320	
		Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys
					325					330					335		
		Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu
				340					345					350			
40		Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr
			355					360					365				
		Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
		370				375						380					
		Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
45		385				390					395					400	
		Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Gly
					405					410					415		
		Val	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn

RU 2 840 407 C1

		420		425		430											
		Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala
		435						440					445				
		Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Asp	Asp	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro
5		450						455					460				
		Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile
		465						470					475				480
		Thr	Gly	Phe	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr
								485					490				495
10		Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ala
		500						505					510				
		Ala	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
		515						520					525				
		Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
15		530						535					540				
		Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
		545						550					555				560
		Val	Val	Ser	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
								565					570				575
20		Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
								580					585				590
		Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
								595					600				605
		Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
25		610						615					620				
		Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
		625						630					635				640
		Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Tyr	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu
								645					650				655
30		Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
								660					665				670
		Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
		675						680					685				
		Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Ala	Leu
35		690						695					700				
		Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
		705						710					715				720
		Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
								725					730				735
40		Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly								
								740									
		<210>	121														
		<211>	9														
		<212>	БЕЛЮК														
45		<213>	Искусственная														
		<220>															
		<223>	Аминокислотная последовательность точно мутированного NY-ESO пептида 1F														
		<400>	121														

Phe Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys
1 5
<210> 122
<211> 9
5 <212> БЕЛОК
<213> Искусственная
<220>
<223> Аминокислотная последовательность точно мутированного NY-ESO пептида 2M
<400> 122

10 Ser Met Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys
1 5
<210> 123
<211> 9
<212> БЕЛОК
15 <213> Искусственная
<220>
<223> Аминокислотная последовательность точно мутированного NY-ESO пептида 3A
<400> 123

20 Ser Leu Ala Met Trp Ile Thr Gln Cys
1 5
<210> 124
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная
25 <220>
<223> Аминокислотная последовательность точно мутированного NY-ESO пептида 4A
<400> 124

Ser Leu Leu Ala Trp Ile Thr Gln Cys
1 5
30 <210> 125
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная
<220>
35 <223> Аминокислотная последовательность точно мутированного NY-ESO пептида 5A
<400> 125

Ser Leu Leu Met Ala Ile Thr Gln Cys
1 5
40 <210> 126
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная
<220>
45 <223> Аминокислотная последовательность точно мутированного NY-ESO пептида 6L
<400> 126

Ser Leu Leu Met Trp Leu Thr Gln Cys
1 5
<210> 127

<211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 5 <223> Аминокислотная последовательность точно мутированного NY-ESO пептида 7F
 <400> 127
 Ser Leu Leu Met Trp Ile Phe Gln Cys
 1 5
 <210> 128
 10 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность точно мутированного NY-ESO пептида 8A
 15 <400> 128
 Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Ala Cys
 1 5
 <210> 129
 <211> 9
 20 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность точно мутированного NY-ESO пептида 9A
 <400> 129
 25 Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Ala
 1 5
 <210> 130
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 30 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность gp100 пептида
 <400> 130
 Ile Met Asp Gln Val Pro Phe Ser Val
 35 1 5
 <210> 131
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 40 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность гомологичного пептида DOLPP1
 <400> 131
 Ser Gln Phe Met Trp Phe Phe Ser Val
 1 5
 45 <210> 132
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Аминокислотная последовательность гомологичного пептида IL20RB
 <400> 132
 Ser Leu Phe Met Trp Phe Phe Tyr Ala
 5 1 5
 <210> 133
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 10 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность гомологичного пептида PRKD2
 <400> 133
 Ser Leu Asp Met Trp Ser Val Gly Val
 1 5
 15 <210> 134
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 20 <223> Аминокислотная последовательность гомологичного пептида CD163
 <400> 134
 Ser Ile Pro Met Trp Val Asp Asn Val
 1 5
 <210> 135
 25 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность гомологичного пептида P2RY8
 30 <400> 135
 Ser Val Ala Met Trp Ala Val Phe Leu
 1 5
 <210> 136
 <211> 269
 35 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность СЗЕ-7034
 <400> 136
 40 Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
 20 25 30
 Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 45 35 40 45
 Val Ala Ser Ile Thr Asn Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser
 50 55 60
 Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu

RU 2 840 407 C1

	65		70		75		80									
	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
				85					90					95		
	Cys	Thr	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
5			100					105					110			
	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
			115					120					125			
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro	His	Ser	Val
			130				135						140			
10	Ser	Glu	Ser	Pro	Gly	Lys	Thr	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Lys	Arg	Asn	Thr
						150					155					160
	Gly	Asn	Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Glu	Gly
					165					170					175	
	Ser	Ser	Pro	Thr	Thr	Ile	Ile	Tyr	Arg	Asp	Asp	Lys	Arg	Pro	Asp	Gly
15			180					185					190			
	Val	Ser	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Ile	Asp	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Ala
			195					200					205			
	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Phe
			210				215					220				
20	Cys	Gln	Ser	Tyr	Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu
						230					235					240
	Thr	Val	Leu	Gly	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	Gly	Gly	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp
					245					250					255	
	Asp	Asp	Lys	Gly	Ala	Ala	Ala	His	His	His	His	His	His			
25			260					265								
	<210>		137													
	<211>		267													
	<212>		БЕЛОК													
	<213>		Искусственная													
30	<220>															
	<223>		Аминокислотная последовательность СЗЕ-7036													
	<400>		137													
	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly
	1			5					10					15		
35	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr
			20					25					30			
	Tyr	Gly	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp
			35				40					45				
	Val	Ala	Ser	Ile	Thr	Asn	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser
40		50				55					60					
	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	Lys	Thr	Leu
	65				70				75					80		
	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
				85					90					95		
45	Cys	Thr	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110			
	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
			115					120					125			

RU 2 840 407 C1

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val
130 135 140

Ser Gly Val Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr
145 150 155 160

5 Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly
165 170 175

Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly
180 185 190

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu
10 195 200 205

Ala Ile Thr Gly Phe Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
225 230 235 240

15 Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
245 250 255

Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
260 265

<210> 138
20 <211> 267
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная
<220>
<223> Аминокислотная последовательность СЗЕ-7085
25 <400> 138

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

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
20 25 30

30 Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
35 65 70 75 80

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

Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

40 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val
130 135 140

Ser Gly Val Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr
45 145 150 155 160

Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly
165 170 175

Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly

RU 2 840 407 C1

		180		185		190											
	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	
			195						200					205			
	Ala	Ile	Thr	Gly	Phe	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	
5			210				215					220					
	Ser	Tyr	Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	
	225					230					235				240		
	Leu	Gly	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	Gly	Gly	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	
				245						250					255		
10	Lys	Gly	Ala	Ala	Ala	His	His	His	His	His	His						
			260						265								
	<210>	139															
	<211>	269															
	<212>	БЕЛОК															
15	<213>	Искусственная															
	<220>																
	<223>	Аминокислотная последовательность СЗЕ-7088															
	<400>	139															
	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	
20	1				5					10				15			
	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	
				20					25				30				
	Tyr	Gly	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	
		35					40					45					
25	Val	Ala	Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	
		50					55					60					
	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	Lys	Thr	Leu	
	65				70					75					80		
	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	
30				85					90				95				
	Cys	Thr	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	
			100					105					110				
	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
		115					120					125					
35	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro	His	Ser	Val	
		130					135					140					
	Ser	Glu	Ser	Pro	Gly	Lys	Thr	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Lys	Arg	Asn	Thr	
	145				150					155					160		
	Gly	Asn	Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Glu	Gly	
40				165					170				175				
	Ser	Ser	Pro	Thr	Thr	Ile	Ile	Tyr	Arg	Asn	Asp	Lys	Arg	Pro	Asp	Gly	
			180					185				190					
	Val	Ser	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Ile	Asp	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Ala	
		195					200					205					
45	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Phe	
		210					215					220					
	Cys	Gln	Ser	Tyr	Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	
	225					230				235					240		

RU 2 840 407 C1

Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
245 250 255
Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
260 265

5 <210> 140
<211> 269
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная
<220>

10 <223> АМИНОКИСЛОТНАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ СЗЕ-7093
<400> 140

Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
15 20 25 30
Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Val Ala Ser Ile Thr Ser Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser
50 55 60
20 Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
65 70 75 80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
25 100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val
130 135 140
30 Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr
145 150 155 160
Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly
165 170 175
Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg Asn Asp Lys Arg Pro Asp Gly
35 180 185 190
Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala
195 200 205
Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe
210 215 220
40 Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
245 250 255
Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
45 260 265

<210> 141
<211> 8
<212> БЕЛОК

<213> Искусственная
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность CDR1 тяжелой цепи СЗЕ-7085
 <400> 141
 5 Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly
 1 5
 <210> 142
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 10 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность CDR2 тяжелой цепи СЗЕ-7085
 <400> 142
 Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile
 15 1 5
 <210> 143
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 20 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность CDR3 тяжелой цепи СЗЕ-7085
 <400> 143
 Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr
 1 5 10
 25 <210> 144
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 30 <223> Аминокислотная последовательность CDR1 легкой цепи СЗЕ-7085
 <400> 144
 Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr
 1 5
 <210> 145
 35 <211> 3
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность CDR2 легкой цепи СЗЕ-7085
 40 <400> 145
 Arg Asp Asp
 1
 <210> 146
 <211> 8
 45 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность CDR3 легкой цепи СЗЕ-7085

<400> 146
 Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile
 1 5
 <210> 147
 5 <211> 269
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность СЗЕ-7078
 10 <400> 147
 Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
 20 25 30
 15 Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Val Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser
 50 55 60
 Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
 20 65 70 75 80
 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 25 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val
 130 135 140
 Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr
 30 145 150 155 160
 Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly
 165 170 175
 Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly
 180 185 190
 35 Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala
 195 200 205
 Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe
 210 215 220
 Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 40 225 230 235 240
 Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
 245 250 255
 Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
 260 265
 45 <210> 148
 <211> 2235
 <212> ДНК
 <213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYF-0014-НС2

<400> 148

	atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcggg	60
5	gaggtgcagc	tggtagagtc	tgggggaggg	gtggtccagc	ctgggaggtc	cctgacaccc	120
	tctgtttcag	cgtctggatt	ctccatccgt	agttatgata	tacactgggt	ccgccaggct	180
	ccaggcaagg	ggctagagtg	ggtggccact	atatcatatg	atggaagtca	gaagtacttc	240
	gcagactccg	tgaagggccg	atttaccatc	ttcagagacg	aatcggagaa	catggtgtat	300
	ctgcaaatga	gcggcctgag	agttgaggac	acggctgttt	atcactgtgc	gagagggagt	360
10	agtggtcatt	atgaggcttt	tgatatctgg	ggccaaggga	caatggtcac	cgtctcttca	420
	ggtggagggc	gttcaggcgg	aggtggcagc	ggcgggtggc	ggagtcagtc	tgtgttgacg	480
	cagccgccct	cagtgtctgc	ggccccagga	cagaagggtca	ccatctcctg	ctctggaagc	540
	agctccaaca	ttgggaataa	ttatgtatcc	tggtagcagc	agctcccagg	aacagccccc	600
	aaactcctca	tttatgacaa	taataagcga	ccctcaggga	ttcctgaccg	attctctggc	660
15	tccaagtctg	gcacgtcagc	caccctgggc	atcaccggac	tccagactgg	ggacgaggcc	720
	gattattact	gcggaacatg	ggatagcagc	ctgagtggcc	cttgggtgtt	cgccggaggg	780
	accaagggtca	ccgtcctagg	gggaggcggg	tcagaagtgc	agctggtgga	atccgggggg	840
	ggcctggtgc	agcctggggg	gagcctgaga	ctgagttgtg	ccgcctctgg	ggtgacattt	900
	aactactatg	gcatgtcttg	gatccgccag	gcacctggaa	agggcctgga	gtgggtggcc	960
20	agcatcacta	ggtccggcgg	gcgaatctac	tatcccgaca	gcgtcaaggg	caggttcaca	1020
	atttcccgcg	agaacacaca	gaaaactctg	tacctgcaga	tgaatagcct	gagagccgaa	1080
	gatacagctg	tgtactattg	cactctggac	ggcagggatg	ggtgggtcgc	ctattggggg	1140
	cagggaaccc	tggtagacag	cagctccgga	ggaggaggat	ctggcggagg	aggcagtggt	1200
	ggaggcgggt	caaactttat	gctcactcag	ccgtcctctg	tttctggcgt	acctggccaa	1260
25	cgggtgacca	ttagctgtac	gggtaatacc	gggaatatcg	ggtctaacta	cgtgaactgg	1320
	tatcagcagc	ttccaggggc	agctcccaag	ttgctgatct	atcgcgacga	caaaagaccc	1380
	tcaggggtcc	ctgaccgatt	tagtggcagc	aaaagcggta	cttccgcttc	cctggcgata	1440
	accggctttc	aggccgaaga	tgaggcagac	tactattgcc	agtcatattc	cagcggcttc	1500
	atcttcggag	gcggaactaa	gctgacagtg	ttggcagccg	agcccaaata	ttctgacaaa	1560
30	actcacacat	gcccaccctg	cccagcacct	gaagccgcag	ggggaccctc	agtcttcctc	1620
	ttccccccaa	aacccaagga	caccctcatg	atctcccgga	cccctgaggt	cacatgcgtg	1680
	gtggtgtcag	tgagccacga	agaccctgag	gtcaagttca	actggtacgt	ggacggcgtg	1740
	gaggtgcata	atgccaagac	aaagccccgg	gaggagcagt	acaacagcac	gtaccgggtg	1800
	gtcagcgtcc	tcaccgtcct	gcaccaggac	tggctgaatg	gcaaggagta	caagtgcag	1860
35	gtctccaaca	aagccctccc	agcccccatc	gagaaaacca	tctccaaagc	caaaggccag	1920
	ccccgggaac	cacaggtgta	cgtgtacccc	ccatcccggg	acgagctgac	caagaaccag	1980
	gtcagcctga	cctgcctggg	caaaggcttc	tatcccagcg	acatcgccgt	ggagtgggag	2040
	agcaatggcc	agcccagaga	caactacaag	accacccttc	ccgtgctgga	ctccgacggc	2100
	tccttcgccc	tcgtgagcaa	gctcaccgtg	gacaagagca	ggtggcagca	gggcaacgtc	2160
40	ttctcatgct	ccgtgatgca	tgaggctctg	cacaaccact	acaccagaa	gagcctctcc	2220
	ctgtctcccc	gcaag					2235

<210> 149

<211> 745

<212> БЕЛОК

45 <213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYF-0014-НС2

<400> 149

RU 2 840 407 C1

	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp
	1				5					10					15	
	Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val
				20					25					30		
5	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Thr	Pro	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser
			35					40					45			
	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
		50					55					60				
	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Phe
10	65					70				75						80
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Glu	Ser	Glu
					85					90					95	
	Asn	Met	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala
				100					105					110		
15	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp
			115					120					125			
	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
		130					135						140			
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr
20	145					150				155					160	
	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Ser
					165					170					175	
	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Asn	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr
				180					185					190		
25	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn
			195					200					205			
	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly
		210					215					220				
	Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Asp	Glu	Ala
30	225					230				235						240
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val
					245					250					255	
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu
				260					265					270		
35	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser
			275					280					285			
	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly
		290					295					300				
	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala
40	305					310					315					320
	Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys
					325					330				335		
	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu
				340						345				350		
45	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr
			355					360					365			
	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
		370					375					380				

RU 2 840 407 C1

	Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly	
	385	390 395 400
	Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly	
		405 410 415
5	Val Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr Gly Asn	
		420 425 430
	Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala	
		435 440 445
	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro	
10		450 455 460
	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile	
	465	470 475 480
	Thr Gly Phe Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr	
		485 490 495
15	Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala	
		500 505 510
	Ala Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro	
		515 520 525
	Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys	
20		530 535 540
	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val	
	545	550 555 560
	Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr	
		565 570 575
25	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu	
		580 585 590
	Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His	
		595 600 605
	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys	
30		610 615 620
	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln	
	625	630 635 640
	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu	
		645 650 655
35	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro	
		660 665 670
	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn	
		675 680 685
	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu	
40		690 695 700
	Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val	
	705	710 715 720
	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln	
		725 730 735
45	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
		740 745
	<210>	150
	<211>	745

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYF-0082-НС2

5 <400> 150

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

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

10 Gln Pro Gly Arg Ser Leu Thr Pro Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ser
35 40 45

Ile Arg Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
50 55 60

15 Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Phe
65 70 75 80

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Glu Ser Glu
85 90 95

Asn Met Val Tyr Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala
100 105 110

20 Val Tyr His Cys Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp
115 120 125

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

25 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr
145 150 155 160

Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser
165 170 175

Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser Trp Tyr
180 185 190

30 Gln Arg Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn
195 200 205

Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
210 215 220

35 Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala
225 230 235 240

Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Pro Trp Val
245 250 255

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Glu
260 265 270

40 Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
275 280 285

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly
290 295 300

45 Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
305 310 315 320

Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
325 330 335

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu

RU 2 840 407 C1

		340		345		350											
		Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr
		355							360				365				
		Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
5		370						375					380				
		Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
		385					390				395					400	
		Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Gly
						405					410					415	
10		Val	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn
						420					425					430	
		Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala
						435			440							445	
		Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Asp	Asp	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro
15		450						455					460				
		Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile
		465					470					475				480	
		Thr	Gly	Phe	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr
						485					490					495	
20		Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ala
						500				505					510		
		Ala	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
						515			520						525		
		Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
25		530						535					540				
		Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
		545					550					555				560	
		Val	Val	Ser	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
						565					570					575	
30		Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
						580				585					590		
		Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
						595			600						605		
		Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
35		610						615					620				
		Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
		625					630					635				640	
		Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Tyr	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu
						645					650					655	
40		Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
						660				665					670		
		Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
						675				680					685		
		Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Ala	Leu
45		690						695					700				
		Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
		705					710					715				720	
		Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln

		725		730		735	
	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys						
		740		745			
	<210> 151						
5	<211> 207						
	<212> BEJOK						
	<213> Homo sapiens						
	<400> 151						
10	Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser						
	1 5 10 15						
	Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr						
	20 25 30						
	Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr						
	35 40 45						
15	Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys						
	50 55 60						
	Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp						
	65 70 75 80						
	His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr						
20	85 90 95						
	Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu						
	100 105 110						
	Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met						
	115 120 125						
25	Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu						
	130 135 140						
	Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys						
	145 150 155 160						
	Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn						
30	165 170 175						
	Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg						
	180 185 190						
	Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile						
	195 200 205						
35	<210> 152						
	<211> 2235						
	<212> ДНК						
	<213> Искусственная						
	<220>						
40	<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYZ-0038-НС2						
	<400> 152						
	atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcggg					60	
	gaggtacagc tgggtggaatc cggtggaggc cttgtgcaac cgaggagctc cctgcgactc					120	
	tcttgcgccg catctggctt ttccatacga tcctacgata ttcatgggt cgcacaagcc					180	
45	cctggcaaag gtcttgaatg ggttgccact atctcctacg acgggtctca gaaatattat					240	
	gcggattcag tgaaggggagc gttcacaatt tcacgagacg agtcaaagaa tacactgtac					300	
	ctccaaatga attcactgag agccgaggat actgcagtct atcattgtgc aagagggtcc					360	
	tcaggccact acgaggcctt tgatatatgg ggccaaggca ccttggtaac cgtagtagc					420	

	ggaggtggag	gaagcggagg	cggcggttcc	ggaggagggtg	gaagtcaatc	cgttctgact	480
	cagccaccct	ccgcctctgg	caccccgggc	caacgggtca	caatatcatg	ttctggctct	540
	tcaagcaaca	tcggaaactg	gtacgtgagc	tggtaccagc	agctccccgg	cagggcgccc	600
	aagcttctga	tatatgacaa	caacaaacgg	cccagtggag	ttcctgacag	attcagtggg	660
5	tctaaaagtg	gtacaagcgc	tagcctggcc	ataagtggtc	tgcagagtga	agatgaggcg	720
	gactattatt	gcggaacctg	ggactccagc	ctgagcgcctc	cctgggtttt	cggcggagggt	780
	actaagctga	ccgtcttggg	aggaggcggg	tcagaagtgc	agctgggtgga	atccgggggg	840
	ggcctgggtg	agcctggggg	gagcctgaga	ctgagttgtg	ccgcctctgg	ggtgacattt	900
	aactactatg	gcatgtcttg	gatccgccag	gcacctggaa	agggcctgga	gtgggtggcc	960
10	agcatcacta	ggtccggcgg	gcgaatctac	tatcccgaca	gcgtcaaggg	caggttcaca	1020
	atttcccgcg	agaacacaca	gaaaactctg	tacctgcaga	tgaatagcct	gagagccgaa	1080
	gatacagctg	tgtactattg	cactctggac	ggcagggatg	ggtgggtcgc	ctattggggg	1140
	tgtggaaccc	tggtgacagt	cagctccgga	ggaggaggat	ctggcggagg	aggcagtggg	1200
	ggaggcgggt	caaactttat	gctcactcag	ccgtcctctg	tttctggcgt	acctggccaa	1260
15	cgggtgacca	ttagctgtac	gggtaatacc	gggaatatcg	ggtctaacta	cgtgaactgg	1320
	tatcagcagc	ttccaggggac	atgtcccaag	ttgtgatct	atcgcgacga	caaaagaccc	1380
	tcaggggtcc	ctgaccgatt	tagtggcagc	aaaagcggta	cttccgcttc	cctggcgata	1440
	accggctttc	aggccgaaga	tgaggcagac	tactattgcc	agtcataatc	cagcggcttc	1500
	atcttcggag	gcggaactaa	gctgacagtg	ttggcagccg	agcccaaatc	ttctgacaaa	1560
20	actcacacat	gcccaccctg	cccagcacct	gaagccgcag	ggggaccctc	agtcttcctc	1620
	ttccccccaa	aacccaagga	caccctcatg	atctcccggg	cccctgagggt	cacatgcgtg	1680
	gtgggtgtcag	tgagccacga	agaccctgag	gtcaagttca	actggtacgt	ggacggcgtg	1740
	gaggtgcata	atgccaagac	aaagccccgg	gaggagcagt	acaacagcac	gtaccgggtg	1800
	gtcagcgtcc	tcaccgtcct	gcaccaggac	tggtgtaatg	gcaaggagta	caagtgcag	1860
25	gtctccaaca	aagccctccc	agccccatc	gagaaaacca	tctccaaagc	caaaggccag	1920
	ccccgggaac	cacagggtgta	cgtgtacccc	ccatcccggg	acgagctgac	caagaaccag	1980
	gtcagcctga	cctgcctggg	caaaggcttc	tatcccagcg	acatcgccgt	ggagtgggag	2040
	agcaatggcc	agcccagagaa	caactacaag	accacccctc	ccgtgctgga	ctccgacggc	2100
	tccttcgccc	tcgtgagcaa	gctcaccgtg	gacaagagca	ggtggcagca	gggcaacgtc	2160
30	ttctcatgct	ccgtgatgca	tgaggctctg	cacaaccact	acaccagaa	gagcctctcc	2220
	ctgtctcccc	gcaag					2235
	<210>	153					
	<211>	2250					
	<212>	ДНК					
35	<213>	Искусственная					
	<220>						
	<223>	Полноразмерная нуклеотидная последовательность	NYZ-0082-NC2				
	<400>	153					
40	atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcggg	60
	gaggtacagc	tggtggaatc	cggtggaggc	cttgtgcaac	cgggaggctc	cctgcgactc	120
	tcttgcgccg	catctggctt	ttccatacga	tcctacgata	ttcattgggt	ccgacaagcc	180
	cctggcaaaag	gtcttgaatg	ggttgccact	atctcctacg	acgggtctca	gaaatattat	240
	gcggattcag	tgaagggggc	gttcacaatt	tcacgagacg	agtcaaagaa	tacactgtac	300
	ctccaaatga	attcactgag	agccgaggat	actgcagtct	atcattgtgc	aagagggtcc	360
45	tcaggccact	acgaggcctt	tgatatatgg	ggccaaggca	ccttggtaac	cgtagtagc	420
	ggaggtggag	gaagcggagg	cggcggttcc	ggaggagggtg	gaagtggagg	aggtggatct	480
	caatccgttc	tgactcagcc	accctccgcc	tctggcacc	cgggccaacg	ggtcacaata	540
	tcattgttctg	gctcttcaag	caacatcgga	aactgggtacg	tgagctggta	ccagcagctc	600

	cccggcacgg	cgcccaagct	tctgatatat	gacaacaaca	aacggcccag	tggagttcct	660
	gacagattca	gtgggtctaa	aagtgggtaca	agcgctagcc	tggccataag	tggctctgcag	720
	agtgaagatg	aggcggacta	ttattgcgga	acctgggact	ccagcctgag	cgctccctgg	780
	gttttcggcg	gaggtactaa	gctgaccgtc	ttgggaggag	gcggttcaga	agtgcagctg	840
5	gtggaatccg	gggggggcct	ggtgcagcct	ggggggagcc	tgagactgag	ttgtgccgcc	900
	tctggggtga	catttaacta	ctatggcatg	tcttggatcc	gccaggcacc	tggaaagggc	960
	ctggagtggg	tggccagcat	cactaggtcc	ggcgggcgaa	tctactatcc	cgacagcgtc	1020
	aagggcaggt	tcacaatttc	ccgcgagaa	acacagaaaa	ctctgtacct	gcagatgaat	1080
	agcctgagag	ccgaagatac	agctgtgtac	tattgcactc	tggacggcag	ggatgggtgg	1140
10	gtcgcctatt	gggggtgtgg	aaccctggtg	acagtcagct	ccggaggagg	aggatctggc	1200
	ggaggaggca	gtgggggagg	cggggtcaaac	tttatgctca	ctcagccgtc	ctctgtttct	1260
	ggcgtacctg	gccaacgggt	gaccattagc	tgtacgggta	ataccgggaa	tatcgggtct	1320
	aactacgtga	actggtatca	gcagcttcca	gggacatgtc	ccaagttgct	gatctatcgc	1380
	gacgacaaaa	gaccctcagg	ggtccctgac	cgatttagtg	gcagcaaaag	cggtacttcc	1440
15	gcttccctgg	cgataaccgg	ctttcaggcc	gaagatgagg	cagactacta	ttgccagtca	1500
	tattccagcg	gcttcatctt	cggaggcgga	actaagctga	cagtgttggc	agccgagccc	1560
	aaatcttctg	acaaaactca	cacatgccca	ccctgcccag	cacctgaagc	cgcaggggga	1620
	ccctcagtct	tcctcttccc	ccaaaaaccc	aaggacaccc	tcatgatctc	ccggaccctt	1680
	gaggtcacat	gcgtgggtgg	gtcagtgagc	cacgaagacc	ctgaggtcaa	gttcaactgg	1740
20	tacgtggacg	gcgtggaggt	gcataatgcc	aagacaaaag	cccgggagga	gcagtacaac	1800
	agcacgtacc	gggtggtcag	cgctctcacc	gtcctgcacc	aggactggct	gaatggcaag	1860
	gagtacaagt	gcaaggtctc	caacaaagcc	ctcccagccc	ccatcgagaa	aaccatctcc	1920
	aaagccaaa	gccagccccg	ggaaccacag	gtgtacgtgt	acccccatc	ccgggacgag	1980
	ctgaccaaga	accagggtcag	cctgacctgc	ctggtcaaa	gcttctatcc	cagcgacatc	2040
25	gccgtggagt	gggagagcaa	tggccagccc	gagaacaact	acaagaccac	ccctcccgtg	2100
	ctggactccg	acggctcctt	cgccctcgtg	agcaagctca	ccgtggacaa	gagcaggtgg	2160
	cagcagggca	acgtcttctc	atgctccgtg	atgcatgagg	ctctgcacaa	ccactacacc	2220
	cagaagagcc	tctccctgtc	tcccggcaag				2250
	<210>	154					
30	<211>	2250					
	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная					
	<220>						
	<223>	Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYZ-0083-NC2					
35	<400>	154					
	atgaaacacc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	gctgagcggt	60
	gaggtacagc	tgggtggaatc	cggtggaggc	cttgtgcaac	cgggagggtc	cctgcgactc	120
	tcttgcgccg	catctggctt	ttccatacga	tcctacgata	ttcattgggt	ccgacaagcc	180
	cctggcaaa	gtcttgaatg	ggttgccact	atctcctacg	acgggtctca	gaaatattat	240
40	gcggattcag	tgaaggggcg	gttcacaatt	tcacgagacg	agtcaaagaa	tacactgtac	300
	ctccaaatga	attcactgag	agccgaggat	actgcagtct	atcattgtgc	aagagggtcc	360
	tcaggccact	acgaggcctt	tgatatatgg	ggccaaggca	ccttggtaac	cgttagtagc	420
	ggagggtggg	gaagcggagg	cggcggttcc	ggaggagggt	gaagtggagg	aggtggatct	480
	caatccgttc	tgactcagcc	accctccgcc	tctggcacc	cgggccaacg	ggtcacaata	540
45	tcattgttctg	gctcttcaag	caacatcgga	aactggtacg	tgagctggta	ccagcagctc	600
	cccggcacgg	cgcccaagct	tctgatatat	gacaacaaca	aacggcccag	tggagttcct	660
	gacagattca	gtgggtctaa	aagtgggtaca	agcgctagcc	tggccataag	tggctctgcag	720
	agtgaagatg	aggcggacta	ttattgcgga	acctgggact	ccagcctgag	cgctccctgg	780

	gttttcggcg gaggtactaa gctgaccgtc ttgggaggag gcggttcaga agtgcagctg	840
	gtggaatccg gggggggcct ggtgcagcct ggggggagcc tgagactgag ttgtgccgcc	900
	tctggggtga catttaacta ctatggcatg tcttggatcc gccaggcacc tggaaagtgt	960
	ctggagtggg tggccagcat cactagggtcc ggcgggcgaa tctactatcc cgacagcgtc	1020
5	aagggcaggt tcacaatttc ccgcgagaac acacagaaaa ctctgtacct gcagatgaat	1080
	agcctgagag ccgaagatac agctgtgtac tattgcactc tggacggcag ggatgggtgg	1140
	gtcgccattt gggggcaggg aaccctggtg acagtcagct ccggaggagg aggatctggc	1200
	ggaggaggca gtgggggagg cgggtcaaac tttatgctca ctcagccgtc ctctgtttct	1260
	ggcgtacctg gccaacgggt gaccattagc tgtacgggta ataccgggaa tatcgggtct	1320
10	aactacgtga actggtatca gcagcttcca gggacagctc ccaagttgct gatctatcgc	1380
	gacgacaaaa gaccctcagg ggtccctgac cgatttagtg gcagcaaaag cggtaacttc	1440
	gcttccctgg cgataaccgg ctttcaggcc gaagatgagg cagactacta ttgccagtca	1500
	tattccagcg gcttcatctt cggtatgtgga actaagctga cagtgttgcc agccgagccc	1560
	aaatcttctg acaaaactca cacatgcccc ccctgcccag cacctgaagc cgcaggggga	1620
15	ccctcagttc tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt	1680
	gaggtcacat gcgtggtggt gtcagtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	1740
	tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaaag cccgggagga gcagtacaac	1800
	agcacgtacc ggggtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag	1860
	gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaagc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	1920
20	aaagccaaag gccagccccg ggaaccacag gtgtacgtgt acccccatc ccgggacgag	1980
	ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaaag gcttctatcc cagcgacatc	2040
	gccgtggagt gggagagcaa tggccagccc gagaacaact acaagaccac ccctcccgtg	2100
	ctggactccg acggctcctt cgccctcgtg agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	2160
	cagcagggca acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacc	2220
25	cagaagagcc tctccctgtc tcccggcaag	2250
	<210> 155	
	<211> 745	
	<212> БЕЛОК	
	<213> Искусственная	
30	<220>	
	<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYZ-0038-НС2	
	<400> 155	
	Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp	
	1 5 10 15	
35	Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val	
	20 25 30	
	Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser	
	35 40 45	
	Ile Arg Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly	
40	50 55 60	
	Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Tyr	
	65 70 75 80	
	Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Glu Ser Lys	
	85 90 95	
45	Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala	
	100 105 110	
	Val Tyr His Cys Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp	
	115 120 125	

RU 2 840 407 C1

	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
	130						135						140				
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr	
	145					150					155					160	
5	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	
					165					170					175		
	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	
					180				185					190			
	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn	
10					195				200					205			
	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	
	210						215					220					
	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	
	225					230					235					240	
15	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val	
					245					250					255		
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	
					260				265					270			
	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	
20					275				280					285			
	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly	
	290						295					300					
	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	
	305					310					315					320	
25	Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys	
					325					330					335		
	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu	
					340				345					350			
	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	
30					355				360					365			
	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Cys	Gly	Thr	Leu	
	370						375					380					
	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
	385					390					395					400	
35	Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Gly	
					405					410					415		
	Val	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn	
					420				425					430			
	Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Cys	
40					435				440					445			
	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Asp	Asp	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	
	450						455					460					
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	
	465					470					475					480	
45	Thr	Gly	Phe	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr	
					485				490					495			
	Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ala	
					500				505					510			

RU 2 840 407 C1

	Ala	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
				515				520					525			
	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
			530				535					540				
5	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
	545					550				555						560
	Val	Val	Ser	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
					565					570					575	
	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
10				580					585					590		
	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
			595					600					605			
	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
			610				615					620				
15	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
	625					630				635						640
	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Tyr	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu
					645					650					655	
	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
20				660					665					670		
	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
			675					680					685			
	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Ala	Leu
		690				695					700					
25	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
	705					710				715						720
	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
					725					730					735	
	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
30				740					745							
	<210>	156														
	<211>	750														
	<212>	БЕЛЮК														
	<213>	Искусственная														
35	<220>															
	<223>	Полноразмерная аминокислотная последовательность														NYZ-0082-НС2
	<400>	156														
	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp
	1			5						10					15	
40	Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val
				20					25					30		
	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser
				35				40						45		
	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
45		50					55				60					
	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Tyr
	65					70				75					80	
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Glu	Ser	Lys

RU 2 840 407 C1

				85					90				95			
	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
				100					105				110			
	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp
5			115				120					125				
	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
		130				135				140						
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
	145				150				155							160
10	Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln
				165					170				175			
	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp
			180					185				190				
	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
15			195				200					205				
	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
		210				215				220						
	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln
	225				230				235							240
20	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu
				245					250							255
	Ser	Ala	Pro	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly
			260					265					270			
	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val
25			275				280					285				
	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr
		290				295					300					
	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
	305				310				315							320
30	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr
				325					330					335		
	Pro	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln
			340					345					350			
	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
35			355				360					365				
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp
		370				375				380						
	Gly	Cys	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
	385				390				395							400
40	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro
				405				410					415			
	Ser	Ser	Val	Ser	Gly	Val	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr
			420					425					430			
	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn	Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln
45			435				440					445				
	Leu	Pro	Gly	Thr	Cys	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Asp	Asp	Lys	Arg
		450				455					460					
	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser

RU 2 840 407 C1

	465		470		475		480									
	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Thr	Gly	Phe	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr
					485				490						495	
	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr	Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys
5				500					505					510		
	Leu	Thr	Val	Leu	Ala	Ala	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr
				515					520					525		
	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
				530					535					540		
10	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
	545								550					555		560
	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Ser	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
					565						570				575	
	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
15				580					585					590		
	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
				595					600					605		
	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
				610					615					620		
20	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
	625								630					635		640
	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Tyr	Pro	Pro
					645						650				655	
	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val
25				660					665					670		
	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
				675					680					685		
	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
				690					695					700		
30	Gly	Ser	Phe	Ala	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
	705								710					715		720
	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
					725						730				735	
	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys		
35				740					745					750		
	<210>	157														
	<211>	750														
	<212>	БЕЛОК														
	<213>	Искусственная														
40	<220>															
	<223>	Полноразмерная аминокислотная последовательность NYZ-0083-НС2														
	<400>	157														
	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp
	1				5						10				15	
45	Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val
					20						25				30	
	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser
				35						40					45	

RU 2 840 407 C1

	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
	50					55					60					
	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Tyr
	65					70					75					80
5	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Glu	Ser	Lys
					85					90					95	
	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
					100					105				110		
	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp
10					115					120				125		
	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
	130						135						140			
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
	145					150					155					160
15	Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln
					165					170					175	
	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp
					180					185					190	
	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
20					195					200				205		
	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
	210						215						220			
	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln
	225					230					235					240
25	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu
					245					250						255
	Ser	Ala	Pro	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly
					260					265					270	
	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Leu
30					275					280				285		
	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr
	290						295						300			
	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Cys
	305					310					315					320
35	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr
					325						330					335
	Pro	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln
					340					345					350	
	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
40					355					360				365		
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp
	370						375					380				
	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
	385					390					395					400
45	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Met	Leu	Thr	Gln	Pro
					405					410					415	
	Ser	Ser	Val	Ser	Gly	Val	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr
					420					425					430	

RU 2 840 407 C1

[illegible]

	gaggtacagc	tgggtggaatc	cggtggaggc	cttgtgcaac	cgggaggctc	cctgcgactc	120
	tcttgcgccg	catctggctt	ttccatacga	tcctacgata	ttcattgggt	ccgacaagcc	180
	cctggcaaaag	gtcttgaatg	ggttgccact	atctcctacg	acgggtctca	gaaatattat	240
	gcggattcag	tgaaggggcg	gttcacaatt	tcacgagacg	agtcaaagaa	tacactgtac	300
5	ctccaaatga	attcactgag	agccgaggat	actgcagtct	atcattgtgc	aagagggtcc	360
	tcaggccact	acgaggccctt	tgatatatgg	ggccaaggca	ccttggtaac	cgtagtagc	420
	ggagggtggag	gaagcggagg	cggcggttcc	ggaggagggtg	gaagtggagg	aggtggatct	480
	caatccgttc	tgactcagcc	accctccgcc	tctggcaccc	cgggccaacg	ggtcacaata	540
	tcattgttctg	gctcttcaag	caacatcgga	aactggtagc	tgagctggta	ccagcagctc	600
10	cccggcacgg	cgcccaagct	tctgatatat	gacaacaaca	aacggcccag	tggagtccct	660
	gacagattca	gtgggtctaa	aagtggtaga	agcgttagcc	tggccataag	tggctctgcag	720
	agtgaagatg	aggcggacta	ttattgctga	acctgggact	ccagcctgag	cgctccctgg	780
	gttttcggcg	gaggtactaa	gctgaccgtc	ttgggaggag	gcggttcaga	agtgcagctg	840
	gtggaatccg	gggggggcct	ggtgcagcct	ggggggagcc	tgagactgag	ttgtgccgcc	900
15	tctgggggtga	catttaacta	ctatggcatg	tcttggtatcc	gccaggcacc	tggaaagggc	960
	ctggagtggg	tggccagcat	cactagggtcc	ggcgggcgaa	tctactatcc	cgacagcgtc	1020
	aagggcaggt	tcacaatttc	ccgcgagaa	acacagaaaa	ctctgtacct	gcagatgaat	1080
	agcctgagag	ccgaagatac	agctgtgtac	tattgcactc	tggacggcag	ggatgggtgg	1140
	gtcgcctatt	ggggtcaggg	aaccctgggtg	acagtcagct	ccgcctccac	caagggccca	1200
20	agcgtcttcc	ccctggcacc	ctcctccaag	agcacctctg	gcggcacagc	cgccctgggc	1260
	tgccctgtca	aggactactt	ccccgaaccc	gtgaccgtga	gctggaactc	aggcgccttg	1320
	accagcggcg	tgcacacctt	ccccgctgtc	ctgcagtcct	caggactcta	ctccctcagc	1380
	agcgtggtga	ccgtgccctc	cagcagcttg	ggcaccaga	cctacatctg	caacgtgaat	1440
	cacaagccca	gcaacaccaa	ggtggacaag	agagttgagc	ccaagtcttg	cgacaaaact	1500
25	cacacatgcc	caccctgccc	agcacctgaa	gccgcagggg	gaccctcagt	cttcctcttc	1560
	cccccaaaac	ccaaggacac	cctcatgata	tcccggaccc	ctgaggtcac	atgcgtgggtg	1620
	gtgtcagtga	gccacgaaga	ccctgagggtc	aagttcaact	ggtacgtgga	cggcgtggag	1680
	gtgcataatg	ccaagacaaa	gccccgggag	gagcagtaca	acagcacgta	ccgggtgggtc	1740
	agcgtcctca	ctgtcctgca	ccaggactgg	ctgaatggca	aggagtacaa	gtgcaagggtc	1800
30	tccaacaaag	ccctcccagc	ccccatcgag	aaaaccatct	ccaaagccaa	aggccagccc	1860
	cgggaaccac	aggtgtacgt	gtacccccca	tcccgggacg	agctgaccaa	gaaccagggtc	1920
	agcctgacct	gcctgtgtaa	aggcttctat	cccagcgaca	tcgccgtgga	gtgggagagc	1980
	aatggccagc	ccgagaacaa	ctacaagacc	accctcccg	tgctggactc	cgacggctcc	2040
	ttcgccctcg	tgagcaagct	caccgtggac	aagagcaggt	ggcagcaggg	caacgtcttc	2100
35	tcatgctccg	tgatgcatga	ggctctgcac	aaccactaca	cccagaagag	cctctccctg	2160
	tctcccggca	ag					2172
	<210>	159					
	<211>	699					
	<212>	ДНК					
40	<213>	Искусственная					
	<220>						
	<223>	Полноразмерная нуклеотидная последовательность СЗЕ-7085-1С					
	<400>	159					
	atggtgctgc	agaccaggt	gttcactctcc	ctgctgctgt	ggatctccgg	cgctacggc	60
45	aactttatgc	tactcagcc	gtcctctgtt	tctggcgtag	ctggccaacg	ggtgaccatt	120
	agctgtacgg	gtaataccgg	gaatatcggg	tctaactacg	tgaactggta	tcagcagctt	180
	ccagggacag	ctcccaagtt	gctgatctat	cgcgacgaca	aaagaccctc	aggggtccct	240
	gaccgattta	gtggcagcaa	aagcgggtact	tccgcttccc	tggcgataac	cggctttcag	300

gccgaagatg aggcagacta ctattgccag tcatattcca gcggttcat cttcgagggc 360
 ggaactaagc tgacagtgtc gggccagcct aaggctgccc ctacgtgac cctgttccct 420
 ccttcacagc aggcagcttca agctaacaag gccaccctgg tgtgtcttat ctctgacttc 480
 taccctggcg ctgtgaccgt ggcctggaag gctgacagct cccctgtgaa ggccggagtg 540
 5 gagaccacca cacctagcaa gcagtctaac aacaagtacg ctgccagctc ctacctgagc 600
 cttacccttg agcagtggaa gtctcacaga agctactcct gtcaagtgtc ccacgagggc 660
 agcaccgtgg agaagaccgt ggctcctacc gagtgttcc 699
 <210> 160
 <211> 724
 10 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYZ-1010-НС2
 <400> 160
 15 Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
 1 5 10 15
 Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 20 25 30
 Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser
 20 35 40 45
 Ile Arg Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 50 55 60
 Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Tyr
 65 70 75 80
 25 Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Glu Ser Lys
 85 90 95
 Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
 100 105 110
 Val Tyr His Cys Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp
 30 115 120 125
 Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 130 135 140
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 145 150 155 160
 35 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 165 170 175
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Trp
 180 185 190
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 40 195 200 205
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 210 215 220
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 225 230 235 240
 45 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 245 250 255
 Ser Ala Pro Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 260 265 270

RU 2 840 407 C1

	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	
					275			280					285				
	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	
							295					300					
5	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	
						310					315					320	
	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	
					325					330					335		
	Pro	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	
10					340				345				350				
	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	
					355			360					365				
	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	
							375					380					
15	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	
						390					395					400	
	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	
						405				410					415		
	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	
20					420				425				430				
	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	
						435			440				445				
	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	
						450		455			460						
25	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	
						470					475					480	
	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	
					485					490					495		
	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	
30					500				505				510				
	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
						515		520					525				
	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Ser	Val	Ser	
						530		535				540					
35	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
						550					555					560	
	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	
						565				570					575		
	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
40					580				585				590				
	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
					595			600				605					
	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
						610		615				620					
45	Val	Tyr	Val	Tyr	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
						625		630			635					640	
	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
						645				650					655		

RU 2 840 407 C1

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
660 665 670
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr
675 680 685
5 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
690 695 700
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
705 710 715 720
Ser Pro Gly Lys
10 <210> 161
<211> 233
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная
<220>
15 <223> Полноразмерная аминокислотная последовательность СЗЕ-7085-LC
<400> 161
Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15
Gly Ala Tyr Gly Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly
20 20 25 30
Val Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr Gly Asn
35 40 45
Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
50 55 60
25 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro
65 70 75 80
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
85 90 95
Thr Gly Phe Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr
30 100 105 110
Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
115 120 125
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
130 135 140
35 Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
145 150 155 160
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
165 170 175
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
40 180 185 190
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
195 200 205
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
210 215 220
45 Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230
<210> 162
<211> 5

<212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Peptide linker
 5 <400> 162
 Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5
 <210> 163
 <211> 891
 10 <212> ДНК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYA-3061
 <400> 163
 15 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcggg 60
 gaggtacagc tgggtggaatc cgggtggaggc cttgtgcaac cgggaggctc cctgcgactc 120
 tcttgcgccg catctggctt ttccatacga tcctacgata ttcattgggt ccgacaagcc 180
 cctggcaaag gtcttgaatg ggttgccact atctcctacg acgggtctca gaaatattat 240
 gcggattcag tgaaggggcg gttcacaatt tcacgagacg agtcaaagaa tacactgtac 300
 20 ctccaaatga attcactgag agccgaggat actgcagtct atcattgtgc aagagggtcc 360
 tcaggccact acgaggcctt tgatatatgg ggccaaggca ccttggtaac cgttagtagc 420
 ggagggtggag gaagcggagg cggcgggttcc ggaggagggtg gaagtggagg aggtggatct 480
 caatccgttc tgactcagcc accctccgcc tctggcaccc cgggccaacg ggtcacaata 540
 tcatgttctg gctcttcaag caacatcgga aactggtagc tgagctggta ccagcagctc 600
 25 cccggcacgg cgcccaagct tctgatatat gacaacaaca aacggcccag tggagttcct 660
 gacagattca gtgggtctaa aagtgggtaca agcgctagcc tggccataag tggctcgcag 720
 agtgaagatg aggcggacta ttattgcgga acctgggact ccagcctgag cgctccctgg 780
 gttttcggcg gaggtactaa gctgaccgtc ttgggcgcgg ccgcagggtgc aggtgggtgat 840
 taaaagatg atgacgataa aggtgcagcg gcgcatcacc atcatcacca c 891
 30 <210> 164
 <211> 297
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 35 <223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYA-3061
 <400> 164
 Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
 1 5 10 15
 Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 40 20 25 30
 Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser
 35 40 45
 Ile Arg Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 50 55 60
 45 Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Tyr
 65 70 75 80
 Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Glu Ser Lys
 85 90 95

RU 2 840 407 C1

	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	
	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp	
5	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	
	Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln	
10																	
	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp	
	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	
15	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	
	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	
	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	
20																	
	Ser	Ala	Pro	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	
	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	Gly	Gly	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys	Gly	
25	Ala	Ala	Ala	His	His	His	His	His	His								
	<210>	165															
	<211>	903															
	<212>	ДНК															
30	<213>	Искусственная															
	<220>																
	<223>	Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYC-0005															
	<400>	165															
	atgaagcacc	tgtggttctt	tctgctgctg	gtggccgctc	ctagatgggt	gttgtctggc											60
35	gaagtgcagc	tggtggaatc	tggtggcgga	gttggtcagc	ctggcggtc	tctgagactg											120
	agctgtgtgg	ccagcggtt	caccttcgac	gactacgcca	tgtactgggt	ccgacaggtg											180
	ccaggcaagg	acctggaatg	ggtgtccctg	atttctggcg	acggcgacat	cacctactac											240
	gtggactctg	tgaagggcag	attcaccgtg	tccagagaca	acaacaagaa	cagcctgtac											300
	ctgcagatga	agtccctgcg	cgtggaagat	acagccctgt	actactgcgc	caaggacatg											360
40	atctactacg	cctcttgag	cggtacggc	agcagcgatt	actactacta	tgtgatggac											420
	gtgtggggcc	agggcaccac	cgttacagtt	tctagcggag	gcggaggaag	tggcggcgga											480
	ggatctggcg	gtggtggttc	tgatatccag	atgacacaga	gccccagcag	cctgtctgcc											540
	tctgtgggag	acagagtgc	catcacctgt	agagccagcc	agagcatcag	cagctacctg											600
	aactgggtatc	agcagaagcc	cggaaggcc	cctaaactgc	tgatctatgc	cgcctccagt											660
45	ctgcagagcg	gagtgcctag	cagattttct	ggcagcggct	ccggcaccga	tttcaccctg											720
	accatatcta	gcctgcagcc	tgaggacttc	gccacctact	attgccagca	gagctacagc											780
	accctccta	tcacctttgg	ccagggaacc	agactggaaa	tcaaaggcgc	tgctgcaggc											840
	gctggcggcg	actacaaaga	cgatgatgat	aaggcgctg	ccgctacca	ccaccatcac											900

cat

<210> 166

<211> 301

<212> БЕЛЮК

5 <213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYC-0005

<400> 166

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

10 1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val

20 25 30

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

35 40 45

15 Phe Asp Asp Tyr Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Asp

50 55 60

Leu Glu Trp Val Ser Leu Ile Ser Gly Asp Gly Asp Ile Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Asn Lys

20 85 90 95

Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala

100 105 110

Leu Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Met Ile Tyr Tyr Ala Ser Trp Ser Gly

115 120 125

25 Tyr Gly Ser Ser Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Val Met Asp Val Trp Gly Gln

130 135 140

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

145 150 155 160

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser

30 165 170 175

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala

180 185 190

Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

195 200 205

35 Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln

40 245 250 255

Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu

260 265 270

Glu Ile Lys Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp

275 280 285

45 Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His

290 295 300

<210> 167

<211> 903

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYC-0006

5 <400> 167

```

atgaagcacc tgtggttctt tctgctgctg gtggccgctc ctagatgggt gttgtctggc      60
gaagtgcagc tgggtggaatc tgggtggcga gttgttcagc ctggcggctc tctgagactg      120
tcttgtgccg ccagcggctt caccttcgac gactacgcc a tgtactgggt ccgacaggcc      180
cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccctg atcagcggag atggcggcag catgtactac      240
10 gccgatagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa cagcctgtac      300
ctgcagatga actccctgcg gaccgaggac acagccctgt actactgcg caaggatatg      360
atcttctacg ccttttgag cggtacggc agcagcgatt actactacta cgtgatggac      420
gtgtggggcc agggcaccac agtgacagtt tattctggcg gcggaggatc tggcggagggt      480
ggaagcggag gcggtggatc tgatatccag atgacacaga gcccagcag cctgtctgcc      540
15 tctgtgggag acagagtgc catcacctgt cgggccagcc agagaatcag cacctacctg      600
aactggtatc agcagaagcc cggcaaggcc cctaagctgc tgatctatgc tgcctccagt      660
ctgcagagcg gcgtgccaaag cagattttct ggcagcggct ctggcaccga cttcacctg      720
accatatcta gcctgcagcc tgaggacttc gccacctact actgccagca gagctacagc      780
acccctccta tcacctttgg ccagggaacc agactggaaa tcaaaggcgc tgctgcaggc      840
20 gcaggcggcg actacaaaga cgatgatgat aaggcgctg ccgctcacca ccaccatcac      900
cat                                                                 903

```

<210> 168

<211> 301

<212> БЕЛЮК

25 <213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYC-0006

<400> 168

```

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
30 1           5           10          15
Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
           20           25           30
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
           35           40           45
35 Phe Asp Asp Tyr Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
           50           55           60
Leu Glu Trp Val Ser Leu Ile Ser Gly Asp Gly Gly Ser Met Tyr Tyr
65           70           75           80
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
40           85           90           95
Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala
           100          105          110
Leu Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Met Ile Phe Tyr Ala Phe Trp Ser Gly
           115          120          125
45 Tyr Gly Ser Ser Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Val Met Asp Val Trp Gly Gln
           130          135          140
Gly Thr Thr Val Thr Val Tyr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145           150          155          160

```

RU 2 840 407 C1

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
165 170 175
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
180 185 190
5 Ser Gln Arg Ile Ser Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
195 200 205
Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly
210 215 220
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
10 225 230 235 240
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
245 250 255
Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu
260 265 270
15 Glu Ile Lys Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
275 280 285
Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
290 295 300
<210> 169
20 <211> 888
<212> ДНК
<213> Искусственная
<220>
<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYC-0007
25 <400> 169
atgaagcacc tgtggttctt tctgctgctg gtggccgctc ctagatgggt gttgtctggc 60
gaagtgcagc tgggtggaatc tgggtggcga gttgttcagc ctggcggctc tctgagactg 120
tcttgtgccg ccagcggctt caccttcgac gattatgcc a tgcactgggt ccgacaggcc 180
cctggcaaaag gacttgaatg ggtgtccctg atcagcggcg acggcgacaa tacctactac 240
30 gccgatagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acaacaagaa cagcctgtac 300
ctgcagatga actccctgcg gaccgaggac accgccttct actactgtgc caaagagctg 360
atcttcggca aggtgctgca cgacttttac tactacgtga tggacgtgtg gggccagggc 420
accacagtga cagttttctag cggaggcgga ggaagtggcg gcggaggatc tggcgggtgt 480
ggtttctgata tccagatgac acagagcccc agcagcctgt ctgcctctgt gggagacaga 540
35 gtgaccatca cctgtagagc cagccagagc atcagcagct acctgaactg gtatcagcag 600
aagcccggca agggcccctaa actgctgac tatgccgcct ccagtctgca gagcggagtg 660
cctagcagat tttctggcag cggctccggc accgatttca ccctgaccat atctagcctg 720
cagcctgagg acttcgccac ctactactgc cagcagagct acagaccccc tcctatcacc 780
tttggccagg gaaccagact ggaaatcaaa ggcgctgctg caggcgagcagg cggcgactac 840
40 aaagacgatg atgataaggg cgctgccgct caccaccacc atcaccat 888
<210> 170
<211> 296
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная
45 <220>
<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYC-0007
<400> 170
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

RU 2 840 407 C1

	1		5		10		15	
	Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu
				20			25	
	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu
5			35			40		45
	Phe	Asp	Asp	Tyr	Ala	Met	His	Trp
		50				55		60
	Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Leu	Ile	Ser
	65					70		75
10	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe
				85			90	
	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn
			100				105	
	Phe	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Glu	Leu
15			115				120	
	Phe	Tyr	Tyr	Tyr	Val	Met	Asp	Val
		130				135		140
	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
	145				150		155	
20	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln
				165			170	
	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr
			180				185	
	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln
25			195				200	
	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu
		210					215	
	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp
	225				230			235
30	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr
				245				250
	Pro	Pro	Ile	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly
			260				265	
	Ala	Ala	Gly	Ala	Gly	Gly	Asp	Tyr
35			275				280	
	Ala	Ala	His	His	His	His	His	His
		290					295	
	<210>	171						
	<211>	888						
40	<212>	ДНК						
	<213>	Искусственная						
	<220>							
	<223>	Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYC-0008						
	<400>	171						
45	atgaagcacc	tgtggttctt	tctgctgctg	gtggccgctc	ctagatgggt	gttgtctggc		60
	gaagtgcagc	tggtggaatc	tggtggcgga	gttgttcagc	ctggcggtc	tctgagactg		120
	agctgtgaag	cctccggctt	catcttcgac	gactacgcca	tgcactgggt	ccgacaggca		180
	cctggcaaag	gccttgaatg	ggtgtccctg	atctctggcg	acggcgacat	catctactac		240

gcccactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa cagcctgtac 300
ctgcagatga actccctgat catcgaggac acagccctgt actactgcg caaggattgg 360
gtgttcggcg tcgtgatgac ccactactgg tacttcggcc tggatgtgtg gggccagga 420
accacagtga cagtttctag cggaggcgga ggaagtggcg gcggaggatc tggcggtggt 480
5 ggttctgata tccagatgac acagagcccc agcagcctgt ctgcctctga aggcgacaga 540
gtgaccatca cctgtagagc cagccagagc atcagcacct acctgaactg gtatcagcag 600
aagcccgga aggcctctaa gctgctgac tatggtgcct ccagtctgca gagcggcgtg 660
ccaagcagat tttctggcag cggctctggc accgacttca ccctgacct atctagcctg 720
cagcctgagg acttcgccac ctactactgc cagcagtcct acagcacccc tcctatcaca 780
10 tttggccagg gcaccaaggt ggaaatcaaa ggcgctgctg caggcgctgg cggcgactac 840
aaagacgatg atgataaggg cgctgccgct caccaccacc atccat 888

<210> 172

<211> 296

<212> БЕЛОК

15 <213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYC-0008

<400> 172

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

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr
245 250 255
Pro Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ala
260 265 270
5 Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Ala
275 280 285
Ala Ala His His His His His His
290 295
<210> 173
10 <211> 885
<212> ДНК
<213> Искусственная
<220>
<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYC-0009
15 <400> 173
atgaagcacc tgtggttctt tctgctgctg gtggccgctc ctagatgggt gttgtctggc 60
gaagtgcagc tgggtggaatc tgggtggcgga gttgttcagc ctggcggctc tctgagactg 120
tcttggtgccg ccagcgggctt caccttcgac gattatgcca tgactgggt cgcacaggcc 180
cctggcaaaag gacttgaatg ggtgtccctg atctctggcg gaggcggcgg aacctactac 240
20 agcgattctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca ccagcaagga cagcctgtac 300
ctgcagatga acagcctgcg gaccgaggac acagccctgt actactgctc caaggacatg 360
gtgttcggcg tggtcacccc ttactactac ttcgccctgg atgtgtgggg ccagggcaca 420
acagtgcacg tctcttctgg cggcggagga agcggaggcg gaggatccgg tgggtggtga 480
tctgacatcc agatgcacac gagccccagc agcctgtctg cctctgtggg agacagagtg 540
25 accatcacct gtagagccag ccagagcatc aacagctacc tgaactggta tcagcagaag 600
cccggcaagg cccctaagct gctgatctat gctgcctcca gtctgcagag cggcgtgcc 660
agcagatttt ctggcagcgg ctctggcacc gacttcaccc tgaccatatc tagcctgcag 720
cctgaggact tcgccacctt ctactgccag cagagctaca gcgccctcc tatcacattt 780
ggccagggaa ccagactgga aatcaaaggc gctgctgcag gcgcaggcgg cgactacaaa 840
30 gacgatgatg ataagggcgc tgccgctcac caccatcacc atcat 885
<210> 174
<211> 295
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная
35 <220>
<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYC-0009
<400> 174
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15
40 Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
20 25 30
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
35 40 45
Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
45 50 55 60
Leu Glu Trp Val Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr
65 70 75 80
Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys

RU 2 840 407 C1

					85					90					95		
	Asp	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	
					100					105					110		
	Leu	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Asp	Met	Val	Phe	Gly	Val	Val	Thr	Pro	Tyr	
5					115					120					125		
	Tyr	Tyr	Phe	Ala	Leu	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	
					130					135				140			
	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
	145						150					155				160	
10	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	
					165						170				175		
	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Asn	Ser	
					180					185				190			
	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	
15					195					200				205			
	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	
					210					215				220			
	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	
	225						230					235				240	
20	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Ala	Pro	
					245							250			255		
	Pro	Ile	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Ala	Ala	
					260					265					270		
	Ala	Gly	Ala	Gly	Gly	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys	Gly	Ala	Ala	
25					275					280				285			
	Ala	His	His	His	His	His	His										
					290					295							
	<210>	175															
	<211>	888															
30	<212>	ДНК															
	<213>	Искусственная															
	<220>																
	<223>	Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYC-0010															
	<400>	175															
35	atgaagcacc	tgtggttctt	tctgctgctg	gtggccgctc	ctagatgggt	gttgtctggc											60
	gaagtgcagc	tgggtggaatc	tgggtggcgga	gttggttcagc	ctggcggctc	tctgagactg											120
	agctgtgctg	tgtccggctt	caccttcgac	gactacgcca	tgcactgggt	ccgacaggca											180
	cctggcaaag	gccttgaatg	ggtgtccctg	atcagcggag	atggcggcag	cacacactac											240
	gccgattctg	tgaagggcag	attcaccatc	agccgggaca	acagcaagaa	cagcctgtac											300
40	ctgcagatga	actccctgcg	gacaggcgac	acagccctgt	actactgcgc	caaggacatg											360
	atcttcgccg	tggatcatcac	cgactaccac	tactacggca	tggacgtgtg	gggccaggga											420
	accacagtga	cagttttctag	cggaggcgga	ggaagtggcg	gcggaggatc	tggcgggtgt											480
	ggtttctgata	tccagatgac	acagagcccc	agcagcctgt	ctgcctctgt	gggagacaga											540
	gtgaccatca	cctgtagagc	cagccagagc	atcagcagct	acctgaactg	gtatcagcag											600
45	aagcccggca	aggcccctaa	actgctgac	tatgccgcct	ccagtctgca	gagcggagt											660
	cctagcagat	tttctggcag	cggctccggc	accgatttca	ccctgaccat	atctagcctg											720
	cagcctgagg	acttcgccac	ctactactgc	cagcagagct	acagcacccc	tcctatcacc											780
	tttggccagg	gcaccagact	ggaaatcaaa	ggcgctgctg	caggcgctgg	cggcgactac											840

aaagacgatg atgataaggg cgctgccgct caccaccacc atcaccat

<210> 176

<211> 296

<212> БЕЛЮК

5 <213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYC-0010

<400> 176

10	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp
	1			5					10						15	
	Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val
				20				25						30		
	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Phe	Thr
				35				40					45			
15	Phe	Asp	Asp	Tyr	Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
		50					55				60					
	Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Leu	Ile	Ser	Gly	Asp	Gly	Gly	Ser	Thr	His	Tyr
	65					70				75					80	
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys
20					85				90					95		
	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Thr	Gly	Asp	Thr	Ala
				100				105					110			
	Leu	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Asp	Met	Ile	Phe	Ala	Val	Val	Ile	Thr	Asp
		115					120					125				
25	Tyr	His	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr
		130					135				140					
	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
	145				150					155					160	
	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser
30				165					170					175		
	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser
			180					185					190			
	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu
		195					200					205				
35	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe
		210					215				220					
	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu
	225				230				235						240	
	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr
40				245					250					255		
	Pro	Pro	Ile	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Ala
			260					265					270			
	Ala	Ala	Gly	Ala	Gly	Gly	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys	Gly	Ala
		275					280					285				
45	Ala	Ala	His	His	His	His	His	His								
		290					295									
	<210>															177
	<211>															738

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность HC-h

5 <400> 177

```

atgaaacacc tgtgggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgac      60
aaaactcaca catgcccacc ctgcccagca cctgaagccg ccggcggacc ctcagtcttc      120
ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc      180
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc      240
gtggaggtgc ataatgccaa gaccaagcct agagaggaac agtacaacag cacctaccgg      300
gtggtgtccg tgctgacagt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc      360
aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccc atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc      420
cagccccgcg aacctcaagt gtgcaccctg ccaccctccc gggatgagct gaccaagaac      480
caggtgtccc tgagctgtgc cgtgaagggc ttctaccctc ccgatatcgc cgtggaatgg      540
gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgac      600
ggctcattct tcctggtgtc caagctgacc gtggacaagt ccagatggca gcagggcaac      660
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacca gaagagcctc      720
tcctgtctc ccggaaca      738

```

<210> 178

20 <211> 246

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность HC-h

25 <400> 178

```

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1          5          10          15
Val Leu Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
20          25          30
Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
35          40          45
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
50          55          60
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
35 65          70          75          80
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
85          90          95
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
100         105         110
40 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
115         120         125
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
130         135         140
Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
45 145         150         155         160
Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
165         170         175
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

```

RU 2 840 407 C1

[illegible]

RU 2 840 407 C1

	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp
	1				5					10					15	
	Val	Leu	Ser	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val
				20					25					30		
5	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser
			35				40						45			
	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
		50					55					60				
	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Tyr
10	65					70				75						80
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys
				85					90					95		
	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
			100						105					110		
15	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp
			115				120						125			
	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
		130					135						140			
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr
20	145					150				155						160
	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Ser
				165						170					175	
	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr
			180						185					190		
25	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn
			195					200						205		
	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly
		210					215					220				
	Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Asp	Glu	Ala
30	225					230				235						240
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val
				245						250					255	
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Glu	Pro	Lys	Ser
				260					265					270		
35	Ala	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala
			275					280						285		
	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
		290					295						300			
	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
40	305					310					315					320
	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
				325						330					335	
	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
				340						345					350	
45	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
			355					360					365			
	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
		370						375					380			

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
385 390 395 400
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
405 410 415
5 Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
420 425 430
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
435 440 445
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
10 450 455 460
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
465 470 475 480
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
485 490 495
15 Ser Pro Gly Lys
500
<210> 181
<211> 1500
<212> ДНК
20 <213> Искусственная
<220>
<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYD-2061-НС-к
<400> 181
atgaagcacc tgtggttctt tctgctgctg gtggccgctc ctagatgggt gctgtctggt 60
25 gaggtacagc tgggtggaatc cggtggaggc cttgtgcaac cgaggagctc cctgcgactc 120
tcttgcgccg catctggctt ttccatacga tcctacgata ttcattgggt cgcacaagcc 180
cctggcaaag gtcttgaatg ggttgccact atctcctacg acgggtctca gaaatattat 240
gcggattcag tgaaggggcg gttcacaatt tcacgagacg agtcaaagaa tacactgtac 300
ctccaaatga attcactgag agccgaggat actgcagtct atcattgtgc aagagggtcc 360
30 tcaggccact acgaggcctt tgatatatgg ggccaaggca ccttggtaac cgtagtagc 420
ggagggtggag gaagcggagg cggcgggttc ggaggagggt gaagtcaatc cgttctgact 480
cagccaccct ccgcctctgg caccgccggc caacgggtca caatatcatg ttctggctct 540
tcaagcaaca tcggaaactg gtacgtgagc tggtagcagc agtccccggc cagggcgccc 600
aagcttctga tatatgacaa caacaaacgg ccagtgagg ttcctgacag attcagtggg 660
35 tctaaaagtg gtacaagcgc tagcctggcc ataagtggtc tgcagagtga agatgaggcg 720
gactattatt gcggaacctg ggactccagc ctgagcgctc cctgggtttt cggcggagggt 780
actaagctga ccgtcttggg cggagaaccc aagagcgcag acaagaccca cacctgtcct 840
ccatgtcctg ctccagaagc tgcaggcggc ccttccgtgt ttctgttccc tccaaagcct 900
aaggacaccc tgatgatcag ccggacacct gaagtgcact gcgtgggtgg ggatgtgtcc 960
40 cacgaggatc ccgaagtga gttcaattgg tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc 1020
aagaccaagc ctagagagga acagtacaac agcacctaca gagggtgtc tgtgctgaca 1080
gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa gaggtagagt gcaagggtgc caacaaggcc 1140
ctgctgctc ctatcgagaa aaccatcagc aaggccaagg gccagcctag ggaacccag 1200
gtttacaccc tgcctccatg cagggatgag ctgaccaaga accagggtgc cctgtggtgc 1260
45 ctgggttaagg gcttctaccc ctccgatatc gccgtggaat gggagagcaa tggccagcca 1320
gagaacaact acaagacaac ccctcctgtg ctggactccg acggctcatt cttcctgtac 1380
agcaagctga ccgtggacaa gagcagatgg cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg 1440
atgcacgagg ccctgcacaa ccactacaca cagaagtccc tgtctctgag ccccgcaaa 1500

<210> 182

<211> 500

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

5 <220>

<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYD-2061-НС-k

<400> 182

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
 1 5 10 15

10 Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 20 25 30

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser
 35 40 45

15 Ile Arg Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 50 55 60

Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Tyr
 65 70 75 80

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Glu Ser Lys
 85 90 95

20 Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
 100 105 110

Val Tyr His Cys Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp
 115 120 125

25 Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr
 145 150 155 160

Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser
 165 170 175

30 Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Trp Tyr Val Ser Trp Tyr
 180 185 190

Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn
 195 200 205

35 Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
 210 215 220

Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala
 225 230 235 240

Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Pro Trp Val
 245 250 255

40 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Glu Pro Lys Ser
 260 265 270

Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 275 280 285

45 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 290 295 300

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 305 310 315 320

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

RU 2 840 407 C1

				325					330					335					
				Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
				340								345					350		
				Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
5				355							360					365			
				Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
				370							375					380			
				Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
				385							390				395				400
10				Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Cys	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
								405					410				415		
				Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
								420					425				430		
				Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
15								435					440				445		
				Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
								450					455				460		
				Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
				465						470					475				480
20				Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
								485					490				495		
				Ser	Pro	Gly	Lys												
								500											
				<210>				183											
25				<211>				1515											
				<212>				ДНК											
				<213>				Искусственная											
				<220>															
				<223>				Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYD-3061-НС-к											
30				<400>				183											
				atgaagcacc	tgtggttctt	tctgctgctg	gtggccgctc	ctagatgggt	gctgtctggt										60
				gaggtacagc	tgggtgaatc	cggtggaggc	cttgtgcaac	cgggaggctc	cctgcgactc										120
				tcttgcgccg	catctggctt	ttccatacga	tcctacgata	ttcattgggt	ccgacaagcc										180
				cctggcaaaag	gtcttgaatg	ggttgccact	atctcctacg	acgggtctca	gaaatattat										240
35				gcggattcag	tgaaggggcg	gttcacaatt	tcacgagacg	agtcaaagaa	tacactgtac										300
				ctccaaatga	attcactgag	agccgaggat	actgcagtct	atcattgtgc	aagagggtcc										360
				tcaggccact	acgaggcctt	tgatatattg	ggccaaggca	ccttggtaac	cgttagtagc										420
				ggaggtggag	gaagcggagg	cggcggttcc	ggaggaggtg	gaagtggagg	aggtggatct										480
				caatccgttc	tgactcagcc	accctccgcc	tctggcaccc	cgggccaacg	ggtcacaata										540
40				tcatgttctg	gctcttcaag	caacatcgga	aactggtacg	tgagctggta	ccagcagctc										600
				cccggcacgg	cgcccaagct	tctgatatat	gacaacaaca	aacggcccag	tggagtctct										660
				gacagattca	gtgggtctaa	aagtgggtaca	agcgcctagc	tggccataag	tggctctgcag										720
				agtgaagatg	aggcggacta	ttattgcgga	acctgggact	ccagcctgag	cgctccctgg										780
				gttttcggcg	gaggtactaa	gctgaccgtc	ttgggcggag	aaccaagag	cgcagacaag										840
45				acccacacct	gtcctccatg	tcctgctcca	gaagctgcag	gcggcccttc	cgtgtttctg										900
				ttccctccaa	agcctaagga	caccctgatg	atcagccgga	cacctgaagt	gacctgctgt										960
				gtggtggatg	tgtcccacga	ggatcccga	gtgaagttca	attggtacgt	ggacggcgtg										1020
				gaagtgcaca	acgccaagac	caagcctaga	gaggaacagt	acaacagcac	ctacagagt										1080

gtgtctgtgc tgacagtgtc gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 1140
 gtgtccaaca aggccctgcc tgctcctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1200
 cctagggAAC cccaggttta caccctgcct ccatgcaggg atgagctgac caagaaccag 1260
 gtgtccctgt ggtgcctggt taagggtctt taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1320
 5 agcaatggcc agccagagaa caactacaag acaaccctc ctgtgctgga ctccgacggc 1380
 tcattcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1440
 ttcagctgca gcgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacacagaa gtcctgtct 1500
 ctgagccccg gcaaaa 1515
 <210> 184
 10 <211> 505
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYD-3061-НС-k
 15 <400> 184
 Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
 1 5 10 15
 Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 20 20 25 30
 Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser
 35 40 45
 Ile Arg Ser Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 50 55 60
 Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Tyr
 25 65 70 75 80
 Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Glu Ser Lys
 85 90 95
 Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
 100 105 110
 30 Val Tyr His Cys Ala Arg Gly Ser Ser Gly His Tyr Glu Ala Phe Asp
 115 120 125
 Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 130 135 140
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 35 145 150 155 160
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 165 170 175
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Trp
 180 185 190
 40 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 195 200 205
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 210 215 220
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 45 225 230 235 240
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 245 250 255
 Ser Ala Pro Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

	260	265	270				
	Gly Glu Pro Lys Ser Ala Asp	Lys Thr His Thr Cys Pro	Pro Cys Pro				
	275	280	285				
5	Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly	Pro Ser Val Phe Leu Phe	Pro Pro Lys				
	290	295	300				
	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	Ser Arg Thr Pro Glu Val	Thr Cys Val				
	305	310	315				
	Val Val Asp Val Ser His Glu	Asp Pro Glu Val Lys Phe	Asn Trp Tyr				
	325	330	335				
10	Val Asp Gly Val Glu Val His	Asn Ala Lys Thr Lys Pro	Arg Glu Glu				
	340	345	350				
	Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg	Val Val Ser Val Leu Thr	Val Leu His				
	355	360	365				
	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	Glu Tyr Lys Cys Lys Val	Ser Asn Lys				
15	370	375	380				
	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu	Lys Thr Ile Ser Lys Ala	Lys Gly Gln				
	385	390	395				
	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	Thr Leu Pro Pro Cys Arg	Asp Glu Leu				
	405	410	415				
20	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu	Trp Cys Leu Val Lys Gly	Phe Tyr Pro				
	420	425	430				
	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp	Glu Ser Asn Gly Gln Pro	Glu Asn Asn				
	435	440	445				
	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val	Leu Asp Ser Asp Gly Ser	Phe Phe Leu				
25	450	455	460				
	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp	Lys Ser Arg Trp Gln Gln	Gly Asn Val				
	465	470	475				
	Phe Ser Cys Ser Val Met His	Glu Ala Leu His Asn His	Tyr Thr Gln				
	485	490	495				
30	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro	Gly Lys					
	500	505					
	<210>	185					
	<211>	1527					
	<212>	ДНК					
35	<213>	Искусственная					
	<220>						
	<223>	Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYC-0011-NC-k					
	<400>	185					
	atgaagcacc	tgtggttctt	tctgctgctg	gtggccgctc	ctagatgggt	gctgtctggc	60
40	gaagtgcagc	tggtggaatc	tggtggcgga	gttggtcagc	ctggcggtc	tctgagactg	120
	agctgtgtgg	ccagcggtt	caccttcgac	gactacgcca	tgtactgggt	ccgacaggtg	180
	ccaggcaagg	acctggaatg	ggtgtccctg	atttctggcg	acggcgacat	cacctactac	240
	gtggactctg	tgaagggcag	attcaccgtg	tccagagaca	acaacaagaa	cagcctgtac	300
	ctgcagatga	agtccctgcg	cgtggaagat	acagccctgt	actactgctc	caaggacatg	360
45	atctactacg	cctcttgag	cggtacggc	agcagcgatt	actactacta	tgtgatggac	420
	gtgtggggcc	agggcaccac	cgttacagtt	tctagcggag	gcgagggaag	tggcggcgga	480
	ggatctggcg	gtggtggttc	tgatatccag	atgacacaga	gccccagcag	cctgtctgcc	540
	tctgtgggag	acagagtgcg	catcacctgt	agagccagcc	agagcatcag	cagctacctg	600

aactggtatc agcagaagcc cggcaaggcc cctaaactgc tgatctatgc cgcctccagt 660
ctgcagagcg gagtgcctag cagatTTTTct ggcagcggct ccggcaccga tttcaccctg 720
accatatcta gcctgcagcc tgaggacttc gccacctact attgccagca gagctacagc 780
acccttccta tcacctttgg ccagggaacc agactggaaa tcaaaggcgg agaaccacaag 840
5 agcgcagaca agacccacac ctgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc aggcggccct 900
tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatcagccg gacacctgaa 960
gtgacctgcg tgggtggtgga tgtgtccac gaggatcccg aagtgaagtt caattggtac 1020
gtggacggcg tggaagtgca caacgccaaag accaagccta gagaggaaca gtacaacagc 1080
acctacagag tgggtgtctgt gctgacagtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 1140
10 tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg cctgctccta tcgagaaaac catcagcaag 1200
gccaaaggcc agcctaggga accccagggtt tacaccctgc ctccatgcag ggatgagctg 1260
accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gttaagggct tctaccctc cgatatcgcc 1320
gtggaatggg agagcaatgg ccagccagag aacaactaca agacaacccc tcctgtgctg 1380
gactccgacg gctcattctt cctgtacagc aagctgaccg tggacaagag cagatggcag 1440
15 cagggcaacg tgttcagctg cagcgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacacag 1500
aagtccctgt ctctgagccc cggcaaaa 1527

<210> 186

<211> 509

<212> БЕЛОК

20 <213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYC-0011-НС-k

<400> 186

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

RU 2 840 407 C1

	195		200		205
	Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly				
	210		215		220
5	Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu				
	225		230		235
	Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln				
		245		250	255
	Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu				
		260		265	270
10	Glu Ile Lys Gly Gly Glu Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys				
	275		280		285
	Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu				
	290		295		300
15	Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu				
	305		310		315
	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys				
		325		330	335
	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys				
		340		345	350
20	Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu				
	355		360		365
	Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys				
	370		375		380
25	Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys				
	385		390		395
	Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys				
		405		410	415
	Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys				
		420		425	430
30	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln				
	435		440		445
	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly				
	450		455		460
35	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln				
	465		470		475
	Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn				
		485		490	495
	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys				
	500		505		

40 <210> 187
 <211> 1527
 <212> ДНК
 <213> Искусственная
 <220>
 45 <223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYC-0012-НС-к
 <400> 187

atgaagcacc tgtggttctt tctgctgctg gtggccgctc ctagatgggt gctgtctggc	60
gaagtgcagc tgggtggaatc tgggtggcgga gttgttcagc ctggcggctc tctgagactg	120

tcttgtgccg ccagcggctt caccttcgac gactacgccca tgtactgggt ccgacaggcc 180
cctggcaaaag gccttgaatg ggtgtccctg atcagcggag atggcggcag catgtactac 240
gccgatagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa cagcctgtac 300
ctgcagatga actccctgcg gaccgaggac acagccctgt actactgcg caaggatatg 360
5 atcttctacg ccttttggag cggctacggc agcagcgatt actactacta cgtgatggac 420
gtgtggggcc agggcaccac agtgacagtt tattctggcg gcggaggatc tggcggaggt 480
ggaagcggag gcggtggatc tgatatccag atgacacaga gcccagcag cctgtctgcc 540
tctgtgggag acagagtgc catcacctgt cgggccagcc agagaatcag cacctacctg 600
aactgggtatc agcagaagcc cggcaaggcc cctaagctgc tgatctatgc tgcctccagt 660
10 ctgcagagcg gcgtgccaag cagattttct ggcagcggct ctggcaccga cttcacctg 720
accatatcta gcctgcagcc tgaggacttc gccacctact actgccagca gagctacagc 780
acccctccta tcacctttgg ccagggaacc agactggaaa tcaaaggcgg agaaccacaag 840
agcgcagaca agaccacac ctgtcctcca tgtcctgctc cagaagctgc aggcggccct 900
tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatcagccg gacacctgaa 960
15 gtgacctgcy tgggtggtgga tgtgtccac gaggatcccg aagtgaagtt caattggtac 1020
gtggacggcg tggaagtgc caacgccaa accaagccta gagaggaaca gtacaacagc 1080
acctacagag tgggtgtctgt gctgacagtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaagag 1140
tacaagtgc aggtgtccaa caaggccctg cctgctccta tcgagaaaac catcagcaag 1200
gccaaaggcc agcctaggga accccaggtt tacaccctgc ctccatgcag ggatgagctg 1260
20 accaagaacc aggtgtccct gtggtgcctg gttaagggt tctaccctc cgatatcgcc 1320
gtggaatggg agagcaatgg ccagccagag aacaactaca agacaacccc tctgtgctg 1380
gactccgacg gctcattctt cctgtacagc aagctgaccg tggacaagag cagatggcag 1440
cagggcaacg tggtcagctg cagcgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacacag 1500
aagtccctgt ctctgagccc cggcaaaa 1527

25 <210> 188
<211> 509
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная
<220>

30 <223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYC-0012-NC-k
<400> 188

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

RU 2 840 407 C1

	130		135		140												
	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Tyr	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	
	145					150					155					160	
	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	
5					165					170					175		
	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	
				180					185					190			
	Ser	Gln	Arg	Ile	Ser	Thr	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	
			195					200					205				
10	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	
	210						215					220					
	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	
	225				230					235						240	
	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	
15					245					250					255		
	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Pro	Ile	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	
				260					265				270				
	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Glu	Pro	Lys	Ser	Ala	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	
		275					280				285						
20	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	
	290						295					300					
	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	
	305				310					315						320	
	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	
25					325					330					335		
	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	
				340					345				350				
	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	
		355					360					365					
30	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	
	370					375						380					
	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	
	385				390						395					400	
	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Cys	
35					405					410					415		
	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	
				420					425				430				
	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	
		435					440					445					
40	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	
	450					455					460						
	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	
	465				470					475						480	
	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	
45					485					490					495		
	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys				
				500					505								
	<210>	189															

<211> 1512

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

5 <223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYC-0013-НС-к

<400> 189

```

atgaagcacc tgtggttctt tctgctgctg gtggccgctc ctagatgggt gctgtctggc      60
gaagtgcagc tgggtggaatc tgggtggcggg gttgttcagc ctggcggtc tctgagactg      120
tcttgtgccg ccagcggtt cacttcgac gattatgcca tgactgggt ccgacaggcc      180
10 cctggcaaa gacttgaatg ggtgtccctg atcagcggtc acggcgacaa tacctactac      240
gccgatagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acaacaagaa cagcctgtac      300
ctgcagatga actccctgcg gaccgaggac accgccttct actactgtgc caaagagctg      360
atcttcggca aggtgctgca cgacttttac tactacgtga tggacgtgtg gggccagggc      420
accacagtga cagtttctag cggaggcggg ggaagtggcg gcggaggatc tggcgggtgt      480
15 ggttctgata tccagatgac acagagcccc agcagcctgt ctgcctctgt gggagacaga      540
gtgaccatca cctgtagagc cagccagagc atcagcagct acctgaactg gtatcagcag      600
aagcccgga agggccctaa actgctgac tatgccgcct ccagtctgca gagcggagt      660
cctagcagat tttctggcag cggctccggc accgatttca ccctgaccat atctagcctg      720
cagcctgagg acttcgccac ctactactgc cagcagagct acagcacccc tcctatcacc      780
20 tttggccagg gaaccagact ggaaatcaaa ggcgagaaac ccaagagcgc agacaagacc      840
cacacctgtc ctccatgtcc tgctccagaa gctgcaggcg gcccttccgt gtttctgttc      900
cctccaaagc ctaaggacac cctgatgatc agccggacac ctgaagtga ctgctgtgtg      960
gtggatgtgt cccacgagga tcccgaagtg aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa      1020
gtgcacaacg ccaagaccaaa gcctagagag gaacagtaca acagcaccta cagagtgggt      1080
25 tctgtgctga cagtgtgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggt      1140
tccaacaagg ccctgcctgc tcctatcgag aaaaccatca gcaaggccaa gggccagcct      1200
agggaacccc aggtttacac cctgcctcca tgcagggatg agctgacca gaaccagggt      1260
tccctgtggt gcctgggttaa gggcttctac ccctccgata tcgccgtgga atgggagagc      1320
aatggccagc cagagaacaa ctacaagaca acccctcctg tgctggactc cgacggctca      1380
30 ttcttctgt acagcaagct gaccgtggac aagagcagat ggcagcaggg caacgtgttc      1440
agctgcagcg tgatgcacga ggcctgcac aaccactaca cacagaagtc cctgtctctg      1500
agccccggca aa

```

<210> 190

<211> 504

35 <212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYC-0013-НС-к

<400> 190

```

40 Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
   1             5             10             15
Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
           20           25           30
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
45           35           40           45
Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
           50           55           60
Leu Glu Trp Val Ser Leu Ile Ser Gly Asp Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr

```

RU 2 840 407 C1

	65				70					75				80		
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Asn	Lys
					85					90				95		
	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala
5				100					105				110			
	Phe	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Glu	Leu	Ile	Phe	Gly	Lys	Val	Leu	His	Asp
				115				120					125			
	Phe	Tyr	Tyr	Tyr	Val	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr
				130				135					140			
10	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
	145					150				155					160	
	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser
				165					170					175		
	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser
15				180					185				190			
	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu
				195				200					205			
	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe
				210				215				220				
20	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu
	225					230					235				240	
	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr
				245					250					255		
	Pro	Pro	Ile	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly
25				260					265				270			
	Glu	Pro	Lys	Ser	Ala	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala
				275				280					285			
	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro
				290				295				300				
30	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val
	305					310					315				320	
	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val
				325					330					335		
	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln
35				340					345				350			
	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln
				355				360					365			
	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala
				370				375				380				
40	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro
	385					390					395				400	
	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Cys	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr
				405					410					415		
	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser
45				420					425				430			
	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr
				435				440					445			
	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr

RU 2 840 407 C1

	450		455		460	
	Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe					
	465		470		475	480
	Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys					
5		485		490		495
	Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
	500					
	<210> 191					
	<211> 1512					
10	<212> ДНК					
	<213> Искусственная					
	<220>					
	<223> Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYC-0014-НС-k					
	<400> 191					
15	atgaagcacc tgtggttctt tctgctgctg gtggccgctc ctagatgggt gctgtctggc					60
	gaagtgcagc tgggtggaatc tgggtggcga gttgttcagc ctggcggctc tctgagactg					120
	agctgtgaag cctccggctt catcttcgac gactacgcc a tgcaactgggt ccgacaggca					180
	cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccctg atctctggcg acggcgacat catctactac					240
	gccgactctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa cagcctgtac					300
20	ctgcagatga actccctgat catcgaggac acagccctgt actactgctc caaggattgg					360
	gtgttcggcg tcgtgatgac ccactactgg tacttcggcc tggatgtgtg gggccaggga					420
	accacagtga cagtttctag cggaggcggg ggaagtggcg gcggaggatc tggcgggtgt					480
	ggtttctgata tccagatgac acagagcccc agcagcctgt ctgcctctga aggcgacaga					540
	gtgaccatca cctgtagagc cagccagagc atcagcacct acctgaactg gtatcagcag					600
25	aagcccggca agggcccta gctgctgata tatggtgcct ccagtctgca gagcggcgtg					660
	ccaagcagat tttctggcag cggctctggc accgacttca ccctgacct atctagcctg					720
	cagcctgagg acttcgccac ctactactgc cagcagtcct acagcacccc tcctatcaca					780
	tttgggccagg gcaccaaggt ggaaatcaaa ggcgagagaac ccaagagcgc agacaagacc					840
	cacacctgtc ctccatgtcc tgctccagaa gctgcaggcg gcccttccgt gtttctgttc					900
30	cctccaaagc ctaaggacac cctgatgata agccggacac ctgaagtgac ctgcgtgggtg					960
	gtggatgtgt cccacgagga tcccgaagtg aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa					1020
	gtgcacaacg ccaagacca gcttagagag gaacagtaca acagcaccta cagagtgggtg					1080
	tctgtgctga cagtgtctga ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggtg					1140
	tccaacaagg ccctgcctgc tcctatcgag aaaaccatca gcaaggccaa gggccagcct					1200
35	agggaacccc aggtttacac cctgcctcca tgcagggatg agctgaccaa gaaccagggtg					1260
	tcctgtgtgt gcctgggttaa gggcttctac ccctccgata tcgccgtgga atgggagagc					1320
	aatggccagc cagagaacaa ctacaagaca acccctcctg tgctggactc cgacgggtca					1380
	ttcttctgt acagcaagct gaccgtggac aagagcagat ggagcaggg caacgtgttc					1440
	agctgcagcg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cacagaagtc cctgtctctg					1500
40	agccccggca aa					1512
	<210> 192					
	<211> 504					
	<212> БЕЛОК					
	<213> Искусственная					
45	<220>					
	<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYC-0014-НС-k					
	<400> 192					
	Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp					

RU 2 840 407 C1

	1		5		10		15									
	Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val
				20				25						30		
	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Glu	Ala	Ser	Gly	Phe	Ile
5			35					40						45		
	Phe	Asp	Asp	Tyr	Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
		50					55					60				
	Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Leu	Ile	Ser	Gly	Asp	Gly	Asp	Ile	Ile	Tyr	Tyr
	65					70					75					80
10	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys
					85					90				95		
	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Ile	Ile	Glu	Asp	Thr	Ala
				100					105					110		
	Leu	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Asp	Trp	Val	Phe	Gly	Val	Val	Met	Thr	His
15			115					120						125		
	Tyr	Trp	Tyr	Phe	Gly	Leu	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr
		130					135					140				
	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
	145					150					155					160
20	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser
					165					170					175	
	Glu	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser
			180						185					190		
	Thr	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu
25			195					200						205		
	Leu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe
		210					215					220				
	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu
	225				230				235						240	
30	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr
					245					250					255	
	Pro	Pro	Ile	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly
			260					265						270		
	Glu	Pro	Lys	Ser	Ala	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala
35			275					280						285		
	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro
		290					295					300				
	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val
	305				310						315					320
40	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val
					325					330					335	
	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln
			340						345					350		
	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln
45			355					360						365		
	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala
		370					375					380				
	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro

RU 2 840 407 C1

	385		390		395		400									
	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Cys	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr
					405					410					415	
	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser
5				420					425					430		
	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr
				435					440					445		
	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr
				450					455					460		
10	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe
	465					470					475					480
	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys
					485					490					495	
	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys								
15				500												
	<210>	193														
	<211>	1509														
	<212>	ДНК														
	<213>	Искусственная														
20	<220>															
	<223>	Полноразмерная нуклеотидная последовательность NYC-0015-NC-k														
	<400>	193														
	atgaagcacc	tgtggttctt	tctgctgctg	gtggccgctc	ctagatgggt	gctgtctggc		60								
	gaagtgcagc	tggtggaatc	tggtggcgga	gttggtcagc	ctggcggtc	tctgagactg		120								
25	tcttggtgccg	ccagcggtt	caccttcgac	gattatgcc	tgactgggt	ccgacaggcc		180								
	cctggcaaa	gacttgaatg	ggtgtccctg	atctctggcg	gaggcggtcg	aacctactac		240								
	agcgattctg	tgaagggcag	attcaccatc	agccgggaca	ccagcaagga	cagcctgtac		300								
	ctgcagatga	acagcctgcg	gaccgaggac	acagccctgt	actactgctc	caaggacatg		360								
	gtgttcggcg	tggtcacc	ttactactac	ttcgccctgg	atgtgtggg	ccagggcaca		420								
30	acagtgcag	tctcttctg	cggtggagg	agcgaggcg	gaggatccg	tggtggtgga		480								
	tctgacatcc	agatgacaca	gagccccagc	agcctgtctg	cctctgtggg	agacagagt		540								
	accatcacct	gtagagccag	ccagagcatc	aacagctacc	tgaactggta	tcagcagaag		600								
	ccgggcaagg	cccctaagct	gctgatctat	gctgcctcca	gtctgcagag	cggtgtgcca		660								
	agcagatttt	ctggcagcg	ctctggcacc	gacttcaccc	tgaccatata	tagcctgcag		720								
35	cctgaggact	tcgccacct	ctactgccag	cagagctaca	gcgcccctcc	tatcacattt		780								
	ggccaggga	ccagactgga	aatcaaaggc	ggagaacca	agagcgaga	caagaccac		840								
	acctgtcctc	catgtcctgc	tccagaagct	gcaggcggtc	cttccgtgtt	tctgttcctt		900								
	ccaaagccta	aggacaccct	gatgatcagc	cggacacctg	aagtgcctg	cgtggtggtg		960								
	gatgtgtccc	acgaggatcc	cgaagtgaag	ttcaattggt	acgtggacgg	cgtggaagt		1020								
40	cacaacgcca	agaccaagcc	tagagaggaa	cagtacaaca	gcacctacag	agtgtgtctt		1080								
	gtgctgacag	tgctgcacca	ggactggctg	aacggcaaa	agtacaagt	caaggtgtcc		1140								
	aacaaggccc	tgctgtctcc	tatcgagaaa	accatcagca	aggccaagg	ccagcctagg		1200								
	gaaccccagg	tttacaccct	gcctccatgc	agggatgagc	tgaccaagaa	ccaggtgtcc		1260								
	ctgtggtgcc	tggttaagg	cttctacccc	tccgatatac	ccgtggaatg	ggagagcaat		1320								
45	ggccagccag	agaacaacta	caagacaacc	cctcctgtgc	tggactccga	cggctcattc		1380								
	ttcctgtaca	gcaagctgac	cgtggacaag	agcagatggc	agcagggcaa	cgtgttcagc		1440								
	tgcagcgtga	tgcacgaggc	cctgcacaac	cactacacac	agaagtcctt	gtctctgagc		1500								
	cccgga							1509								

<210> 194

<211> 503

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

5 <220>

<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYC-0015-НС-k

<400> 194

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
 1 5 10 15

10 Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
 20 25 30

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

15 Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 50 55 60

Leu Glu Trp Val Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr
 65 70 75 80

Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys
 85 90 95

20 Asp Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala
 100 105 110

Leu Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Met Val Phe Gly Val Val Thr Pro Tyr
 115 120 125

25 Tyr Tyr Phe Ala Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 130 135 140

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 145 150 155 160

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 165 170 175

30 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser
 180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 195 200 205

35 Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro
 245 250 255

40 Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Glu
 260 265 270

Pro Lys Ser Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 275 280 285

45 Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 290 295 300

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 305 310 315 320

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

RU 2 840 407 C1

[illegible]

tctgtgctga cagtgcctgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg 1140
tccaacaagg ccctgcctgc tcctatcgag aaaaccatca gcaaggccaa gggccagcct 1200
aggggaacccc aggtttacac cctgcctcca tgcagggatg agctgaccaa gaaccaggtg 1260
tccctgtggt gcctgggttaa gggcttctac ccctccgata tcgccgtgga atgggagagc 1320
5 aatggccagc cagagaacaa ctacaagaca acccctcctg tgctggactc cgacggctca 1380
ttcttcctgt acagcaagct gaccgtggac aagagcagat ggcagcaggg caacgtgttc 1440
agctgcagcg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cacagaagtc cctgtctctg 1500
agccccggca aa 1512
<210> 196
10 <211> 504
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная
<220>
<223> Полноразмерная аминокислотная последовательность NYC-0016-НС-k
15 <400> 196
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15
Val Leu Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
20 20 25 30
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr
35 40 45
Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
50 55 60
Leu Glu Trp Val Ser Leu Ile Ser Gly Asp Gly Gly Ser Thr His Tyr
25 65 70 75 80
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
85 90 95
Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Gly Asp Thr Ala
100 105 110
30 Leu Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Met Ile Phe Ala Val Val Ile Thr Asp
115 120 125
Tyr His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
130 135 140
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 145 150 155 160
Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
165 170 175
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
180 185 190
40 Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
195 200 205
Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
210 215 220
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
45 225 230 235 240
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr
245 250 255
Pro Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly

RU 2 840 407 C1

		260		265		270													
		Glu	Pro	Lys	Ser	Ala	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala		
		275							280				285						
		Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro		
5		290						295					300						
		Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val		
		305					310					315				320			
		Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val		
					325						330					335			
10		Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln		
				340						345				350					
		Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln		
				355					360					365					
		Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala		
15		370						375					380						
		Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro		
		385					390					395				400			
		Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Cys	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr		
					405						410					415			
20		Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser		
				420						425				430					
		Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr		
				435					440					445					
		Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr		
25		450						455					460						
		Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe		
		465					470					475				480			
		Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys		
					485					490						495			
30		Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys										
				500															
		<210>	197																
		<211>	719																
		<212>	БЕЛОК																
35		<213>	Искусственная																
		<220>																	
		<223>	Полноразмерная аминокислотная последовательность NYZ-1007-HC2																
		<400>	197																
		Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp		
40		1			5				10						15				
		Val	Leu	Ser	Gly	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val		
					20				25						30				
		Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser		
					35				40						45				
45		Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly		
					50			55				60							
		Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Tyr		
		65					70					75				80			

RU 2 840 407 C1

	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Glu	Ser	Lys
					85					90					95	
	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
				100					105				110			
5	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp
			115				120				125					
	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
		130					135				140					
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr
10	145					150				155					160	
	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser
				165					170					175		
	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr
			180						185					190		
15	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn
		195					200					205				
	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly
		210					215					220				
	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala
20	225					230				235					240	
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val
				245					250					255		
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu
			260						265				270			
25	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser
		275					280					285				
	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly
		290					295					300				
	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala
30	305				310					315						320
	Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys
				325					330					335		
	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu
			340						345					350		
35	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr
		355					360					365				
	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
		370					375					380				
	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
40	385					390				395					400	
	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
				405					410					415		
	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
			420						425				430			
45	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
		435					440					445				
	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
		450					455					460				

RU 2 840 407 C1

	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
	465					470					475					480
	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
				485						490						495
5	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
			500						505					510		
	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
		515						520					525			
	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Ser	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
10		530					535					540				
	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
	545					550					555					560
	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
				565						570						575
15	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
			580						585					590		
	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
		595						600					605			
	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Tyr	Pro
20		610					615					620				
	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
	625					630					635					640
	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
				645						650						655
25	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
			660						665					670		
	Asp	Gly	Ser	Phe	Ala	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
		675						680					685			
	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
30		690					695					700				
	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
	705					710					715					
	<210>	198														
	<211>	719														
35	<212>	БЕЛЮК														
	<213>	Искусственная														
	<220>															
	<223>	Полноразмерная аминокислотная последовательность NYZ-1017-НС2														
	<400>	198														
40	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp
	1			5						10					15	
	Val	Leu	Ser	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val
				20						25				30		
	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser
45			35					40					45			
	Ile	Arg	Ser	Tyr	Asp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
		50					55					60				
	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Gln	Lys	Tyr	Tyr

RU 2 840 407 C1

	65				70					75				80		
	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys
					85					90				95		
	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
5				100					105				110			
	Val	Tyr	His	Cys	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	His	Tyr	Glu	Ala	Phe	Asp
			115				120					125				
	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
		130					135				140					
10	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Thr
	145					150				155					160	
	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Ser
				165					170					175		
	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Trp	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr
15			180						185				190			
	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn
		195					200					205				
	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly
		210					215				220					
20	Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Thr	Gly	Asp	Glu	Ala
	225					230				235					240	
	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Pro	Trp	Val
				245					250					255		
	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu
25			260						265				270			
	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser
		275					280					285				
	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Tyr	Gly
		290					295				300					
30	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala
	305					310				315					320	
	Ser	Ile	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys
				325					330				335			
	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Thr	Gln	Lys	Thr	Leu	Tyr	Leu
35			340						345				350			
	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr
		355					360				365					
	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Gly	Trp	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
		370				375				380						
40	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
	385					390				395					400	
	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
				405					410				415			
	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
45			420						425				430			
	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
		435					440				445					
	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser

	450		455		460												
	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	
	465						470				475					480	
	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	
5					485					490						495	
	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	
					500				505					510			
	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	
					515				520					525			
10	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Ser	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	
	530						535						540				
	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	
	545					550					555					560	
	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	
15					565					570						575	
	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	
					580				585					590			
	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	
					595				600					605			
20	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Tyr	Pro	
	610						615						620				
	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	
	625					630					635					640	
	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	
25					645					650						655	
	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	
					660				665					670			
	Asp	Gly	Ser	Phe	Ala	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	
					675				680					685			
30	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	
	690						695							700			
	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys		
	705					710					715						
	230																

35

(57) Формула изобретения

1. Антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающий фрагмент, содержащее:

40 CDRH1 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:54,

CDRH2 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:55,

CDRH3 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:56,

45 CDRL1 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, полученной из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:57, в которой аминокислота 7 представляет собой W,

CDRL2 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:

58, и

CDRL3 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 59.

2. Антитело, или его связывающий фрагмент, по п.1, содержащее
5 вариабельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:53, и

вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 156-266 аминокислотной последовательности SEQ
10 ID NO:53, или

вариабельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-140 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156, и

вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 161-271 аминокислотной последовательности SEQ
15 ID NO:156.

3. Антитело, или его связывающий фрагмент, по п.1 или 2, которое представляет собой scFv;

scFv состоит из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-266
20 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:53, или

scFv состоит из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-271 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156.

4. Полинуклеотид, кодирующий антитело или его связывающий фрагмент по любому из пп.1-3.

5. Вектор экспрессии, содержащий полинуклеотид по п.4.

6. Клетка-хозяин для получения антитела или его связывающего фрагмента по любому из пп.1-3,

где клетка содержит полинуклеотид по п.4 или вектор по п.5.

7. Способ получения антитела, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO
30 человека, или его связывающего фрагмента, по п.1, включающий:

(i) стадию культивирования клетки-хозяина по п.6; и

(ii) стадию очистки антитела или его связывающего фрагмента из культурального продукта, полученного на стадии (i).

8. Антитело, или его связывающий фрагмент, по п.1, которое получено способом по
35 п.7.

9. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения рака с клетками, экспрессирующими HLA-A2/NY-ESO, содержащая в качестве активного ингредиента антитело, или его связывающий фрагмент, по любому из пп.1-3 и 8, полинуклеотид по п.4, вектор по п.5 или клетку по п.6.

10. Биспецифическое антитело, которое
40 специфически связывается с HLA/NY-ESO человека и содержит антитело, или его связывающий фрагмент, по любому из пп.1-3 и 8, и

специфически связывается с CD3 и содержит антитело, которое специфически связывается с CD3, или его связывающий фрагмент, где антитело, которое специфически
45 связывается с CD3, или его связывающий фрагмент, содержит:

(CCH1) CDRH1 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:141;

(CCH2) CDRH2 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности

SEQ ID NO:142, или

CDRH2 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, полученной из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:142, в которой аминокислота 3 представляет собой N или S;

5 (CCH3) CDRH3 тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:143;

(CCL1) CDRL1 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:144;

10 (CCL2) CDRL2 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:145, или

CDRL2 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, полученной из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:145, в которой аминокислота 2 представляет собой N; и

15 (CCL3) CDRL3 легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:146.

11. Биспецифическое антитело по п.10, где антитело, которое специфически связывается с CD3, или его связывающий фрагмент, содержит:

20 (CH1CL1) переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-119 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:136, и

переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 135-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:136;

25 (CH2CL2) переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-119 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:137, и

переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 135-241 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:137;

30 (CH3CL3) переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-119 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:147, и

35 переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 135-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:147;

(CH4CL4) переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-119 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:138, и

40 переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 135-241 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:138;

(CH5CL5) переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-119 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:139, и

45 переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 135-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:139;

(CH6CL6) переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной

последовательности из аминокислот 2-119 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:140, и

вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 135-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:140;

(CH7CL7) вариабельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 272-389 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:155, и

вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 405-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:155;

(CH8CL8) вариабельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 277-394 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156, и

вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 410-516 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156; или

(CH9CL9) вариабельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 277-394 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:157, и

вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 410-516 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:157.

12. Биспецифическое антитело по п.11, где антитело, которое специфически связывается с CD3, или его связывающий фрагмент, представляет собой scFv; предпочтительно, где scFv содержит:

(CS1) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:136;

(CS2) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-241 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:137;

(CS3) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:147;

(CS4) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-241 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:138;

(CS5) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:139;

(CS6) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 2-243 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:140;

(CS7) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 272-511 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:155;

(CS8) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 277-516 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156; или

(CS9) scFv, состоящий из аминокислотной последовательности из аминокислот 277-516 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:157.

13. Биспецифическое антитело по п.11 или 12, содержащее первый полипептид, где первый полипептид содержит антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающий фрагмент, антитело, которое специфически связывается с CD3, или его антигенсвязывающий фрагмент; и Fc область (i) в порядке

от N конца к С концу;

где антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающий фрагмент, представляет собой scFc,

где антитело, которое специфически связывается с CD3, или его связывающий фрагмент, представляет собой scFc; и

второй полипептид, содержащий Fc область (ii),

где первый полипептид связан со вторым полипептидом в Fc области (i) и Fc области (ii).

14. Биспецифическое антитело по п.13, где scFv, который специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, содержит

аминокислотную последовательность, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-266 SEQ ID NO:53, или

аминокислотную последовательность, состоящую из аминокислотной последовательности из аминокислот 21-271 SEQ ID NO:156.

15. Биспецифическое антитело по п.13 или 14, которое содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из

аминокислотной последовательности из аминокислот 21-511 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:96,

аминокислотной последовательности из аминокислот 21-516 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156, и

аминокислотной последовательности из аминокислот 21-516 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:157.

16. Биспецифическое антитело по любому из пп.13-15, где первый полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из

аминокислотной последовательности из аминокислот 529-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:96,

аминокислотной последовательности из аминокислот 534-750 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156, и

аминокислотной последовательности из аминокислот 534-750 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:157; или

аминокислотной последовательности из аминокислот 20-745 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:96,

аминокислотной последовательности из аминокислот 20-750 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:156, и

аминокислотной последовательности из аминокислот 20-750 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:157.

17. Биспецифическое антитело по любому из пп.13-16, где второй полипептид содержит аминокислотную последовательность из аминокислот 20-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84.

18. Биспецифическое антитело по п.11 или 12, содержащее первый полипептид,

где первый полипептид содержит антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающий фрагмент, антитело, которое специфически связывается с CD3, или его связывающий фрагмент, и Fc область (i) в порядке от N конца к С концу,

где антитело, которое специфически связывается с CD3, или его связывающийся фрагмент, содержит вариабельную область тяжелой цепи и константную область CH1, второй полипептид и третий полипептид,

где антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека, или его связывающийся фрагмент, представляет собой scFv, и

антитело, которое специфически связывается с CD3, или его связывающийся фрагмент, представляет собой scFv,

5 второй полипептид содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую Fc-область (ii), и

третий полипептид содержит легкую цепь иммуноглобулина; и

второй полипептид связан с третьим полипептидом, и

первый полипептид связан со вторым полипептидом в Fc области,

10 второй полипептид содержит шарнирную область иммуноглобулина и Fc область (ii) иммуноглобулина; и

третий полипептид содержит легкую цепь антитела, состоящую из вариабельной области и константной области,

15 где первый полипептид связан со вторым полипептидом в Fc области (i) и Fc области (ii), и первый полипептид связан с третьим полипептидом в вариабельной области тяжелой цепи и константной области CH1 антитела.

19. Биспецифическое антитело по п.17, где антитело, которое специфически связывается с CD3, представляет собой Fab.

20. Биспецифическое антитело по п.18 или 19, где первый полипептид содержит аминокислотную последовательность из аминокислот 21-394 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:160,

аминокислотную последовательность из аминокислот 20-724 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:160; или

25 аминокислотную последовательность из аминокислот 20-719 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:197.

21. Биспецифическое антитело по любому из пп.18-20,

где второй полипептид содержит аминокислотную последовательность из аминокислот 20-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84 и/или

30 где третий полипептид содержит аминокислотную последовательность из аминокислот 21-127 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:161;

предпочтительно, где второй полипептид содержит аминокислотную последовательность из аминокислот 20-246 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 84, и

35 где третий полипептид содержит аминокислотную последовательность из аминокислот 21-233 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 161,

более предпочтительно, где первый полипептид содержит аминокислотную последовательность из аминокислот 20-724 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:160; или аминокислотную последовательность из аминокислот 20-719 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:197; и

40 где второй полипептид содержит аминокислотную последовательность аминокислот 20-246 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84, и

где третий полипептид содержит аминокислотную последовательность из аминокислот 21-233 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:161.

22. Биспецифическое антитело по любому из пп.10-21, где с карбоксильного конца аминокислотной последовательности по меньшей мере одного полипептида, включенного в молекулу, удалены 1 или 2 аминокислоты.

23. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая биспецифическое антитело по любому из пп.10-22.

24. Вектор экспрессии, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п.23.

25. Клетка-хозяин для получения биспецифического антитела по любому из пп.10-21, где клетка содержит вектор по п.24.

26. Способ получения биспецифического антитела, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека и CD3 человека, по п.10, включающий:

(i) стадию культивирования клетки-хозяина по п.25; и

(ii) стадию очистки антитела, или его связывающего фрагмента, из культурального продукта, полученного на стадии (i).

27. Биспецифическое антитело, которое специфически связывается с HLA/NY-ESO человека и CD3 человека, по п.10, которое получено способом по п.26.

28. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения рака с клетками, экспрессирующими HLA-A2/NY-ESO, содержащая в качестве активного ингредиента биспецифическое антитело по любому из пп.10-22 и 27, полинуклеотид по п.23, вектор по п.24 или клетку-хозяин по п.25.

29. Фармацевтическая композиция по п.9 или 28 для применения в профилактике или лечении рака,

предпочтительно, где рак представляет собой один или несколько видов рака, выбранных из группы, состоящей из рака почки, меланомы, плоскоклеточного рака, базальноклеточного рака, рака конъюнктивы, рака полости рта, рака гортани, рака глотки, рака щитовидной железы, рака легкого, рака молочной железы, рака пищевода, рака желудка, рака двенадцатиперстной кишки, рака тонкой кишки, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака аппендикса, рака анального канала, рака печени, рака желчного пузыря, рака желчных протоков, рака поджелудочной железы, рака надпочечников, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы, рака матки, рака влагалища, липосаркомы, ангиосаркомы, хондросаркомы, рабдомиосаркомы, саркомы Юинга, остеосаркомы, недифференцированной плеоморфной саркомы, миксофибросаркомы, злокачественной опухоли оболочек периферических нервов, забрюшинной саркомы, синовиальной саркомы, саркомы матки, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта, лейомиосаркомы, эпителиоидной саркомы, В-клеточной лимфомы, Т/НК-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, миелогенного лейкоза, лимфатического лейкоза, миелопролиферативного заболевания, миелодиспластического синдрома, множественной миеломы, карциномы яичек и рака яичников;

более предпочтительно, где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого;

еще более предпочтительно, где немелкоклеточный рак легких представляет собой аденокарциному, эпидермоидный рак или крупноклеточный рак;

и, еще более предпочтительно, где композиция используется в комбинации с другим средством.

30. Биспецифическое антитело по любому из пп.10-22 и 27 для применения в профилактике или лечении рака,

предпочтительно, где рак представляет собой один или несколько видов рака, выбранных из группы, состоящей из рака почки, меланомы, плоскоклеточного рака, базальноклеточного рака, рака конъюнктивы, рака полости рта, рака гортани, рака глотки, рака щитовидной железы, рака легкого, рака молочной железы, рака пищевода, рака желудка, рака двенадцатиперстной кишки, рака тонкой кишки, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака аппендикса, рака анального канала, рака печени, рака желчного пузыря, рака желчных протоков, рака поджелудочной железы, рака надпочечников, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы, рака матки, рака

влагалища, липосаркомы, ангиосаркомы, хондросаркомы, рабдомиосаркомы, саркомы Юинга, остеосаркомы, недифференцированной плеоморфной саркомы, миксофибросаркомы, злокачественной опухоли оболочек периферических нервов, забрюшинной саркомы, синовиальной саркомы, саркомы матки, стромальной опухоли

5 желудочно-кишечного тракта, лейомиосаркомы, эпителиоидной саркомы, В-клеточной лимфомы, Т/НК-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, миелогенного лейкоза, лимфатического лейкоза, миелопролиферативного заболевания, миелодиспластического синдрома, множественной миеломы, карциномы яичек и рака яичников.

более предпочтительно, где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак

10 легкого и мелкоклеточный рак легкого;

еще более предпочтительно, где немелкоклеточный рак легких представляет собой аденокарциному, эпидермоидный рак или крупноклеточный рак;

и, еще более предпочтительно, где биспецифическое антитело используется в комбинации с другим средством.

1/226

ФИГ. 1

scFv	Вещество, добавленное к T2											
	Раствор. ДМСО	Пептид NY-ESO	1F	2M	3A	4A	5A	6L	7F	8A	9A	gp100
NYA-0001	<u>1.04</u>	5.75	<u>0.60</u>	7.72	7.88	<u>0.83</u>	<u>0.78</u>	7.97	<u>0.97</u>	6.67	6.56	<u>0.43</u>
NYA-1143	<u>0.98</u>	12.90	<u>1.77</u>	11.89	10.20	<u>5.91</u>	<u>3.15</u>	12.92	<u>4.26</u>	8.74	15.12	<u>0.41</u>
NYA-1154	<u>1.02</u>	9.98	<u>3.98</u>	9.49	8.00	6.63	<u>1.12</u>	9.36	6.08	11.95	11.16	<u>0.46</u>
NYA-1163	<u>0.97</u>	3.67	<u>0.53</u>	1.85	<u>1.70</u>	<u>0.57</u>	<u>0.62</u>	<u>1.74</u>	<u>1.11</u>	6.00	4.01	<u>0.44</u>
NYA-2023	<u>0.94</u>	8.85	<u>0.72</u>	6.74	4.92	<u>2.48</u>	<u>1.21</u>	7.51	4.72	5.40	10.79	<u>0.40</u>
NYA-2027	<u>1.09</u>	5.75	<u>0.57</u>	7.84	9.91	<u>0.99</u>	<u>0.75</u>	7.85	5.41	9.47	6.90	<u>0.41</u>
NYA-2035	<u>1.03</u>	9.94	<u>0.60</u>	8.80	5.81	<u>2.16</u>	<u>2.27</u>	8.95	5.83	6.41	11.46	<u>0.38</u>
NYA-2044	<u>0.91</u>	12.93	<u>0.68</u>	13.53	10.90	<u>3.21</u>	<u>2.20</u>	13.39	<u>3.62</u>	10.04	15.61	<u>0.39</u>
NYA-2045	<u>0.81</u>	9.03	<u>0.53</u>	8.8	7.46	<u>1.17</u>	<u>0.94</u>	8.8	<u>1.99</u>	7.35	9.98	<u>0.39</u>
NYA-2047	<u>0.89</u>	7.99	<u>0.48</u>	7.34	6.09	<u>0.86</u>	<u>1.03</u>	7.07	<u>3.11</u>	6.61	9.54	<u>0.39</u>
NYA-2048	<u>0.90</u>	6.58	<u>0.51</u>	5.36	4.20	<u>0.63</u>	<u>0.67</u>	6.14	<u>1.46</u>	4.11	7.75	<u>0.41</u>
NYA-2060	<u>0.83</u>	8.78	<u>0.52</u>	6.93	5.51	<u>0.73</u>	<u>0.70</u>	7.94	<u>2.51</u>	6.18	9.48	<u>0.41</u>
NYA-2061	<u>0.85</u>	8.62	<u>0.54</u>	7.17	4.73	<u>0.59</u>	<u>0.66</u>	7.13	<u>2.04</u>	5.22	9.16	<u>0.40</u>
NYA-2143	<u>1.04</u>	13.06	<u>2.72</u>	13.19	10.28	7.19	<u>4.30</u>	12.87	<u>5.26</u>	9.69	14.50	<u>0.38</u>
NYC-0003	<u>0.92</u>	3.74	<u>3.28</u>	3.73	4.34	<u>0.76</u>	<u>0.69</u>	4.14	3.99	3.42	4.77	<u>0.39</u>
NYC-0004	<u>0.76</u>	6.02	<u>3.56</u>	5.66	4.75	<u>2.02</u>	<u>0.65</u>	3.78	5.07	3.69	7.99	<u>0.37</u>

2/226

ФИГ. 2А

Ген	Uniprot ID	Положение начала	Последова- тельность	HLA-A0201 IC50 (нМ)
DOLPP1	Q86YN1	104	SQFMWFFSV	2.64
IL20RB	Q6UXL0	14	SLFMWFFYA	2.95
PRKD1	Q15139	763	SLDMWSVG	14.74
PRKD3	O94806	756	SLDMWSVG	14.74
PRKD2	Q9BZL6	731	SLDMWSVG	14.74
CD163	Q86VB7	885	SIPMWVDNV	145.66
P2RY8	Q86VZ1	186	SVAMWAVFL	212.86
NY-ESO-1	P78358	157	SLLMWITQC	363.83

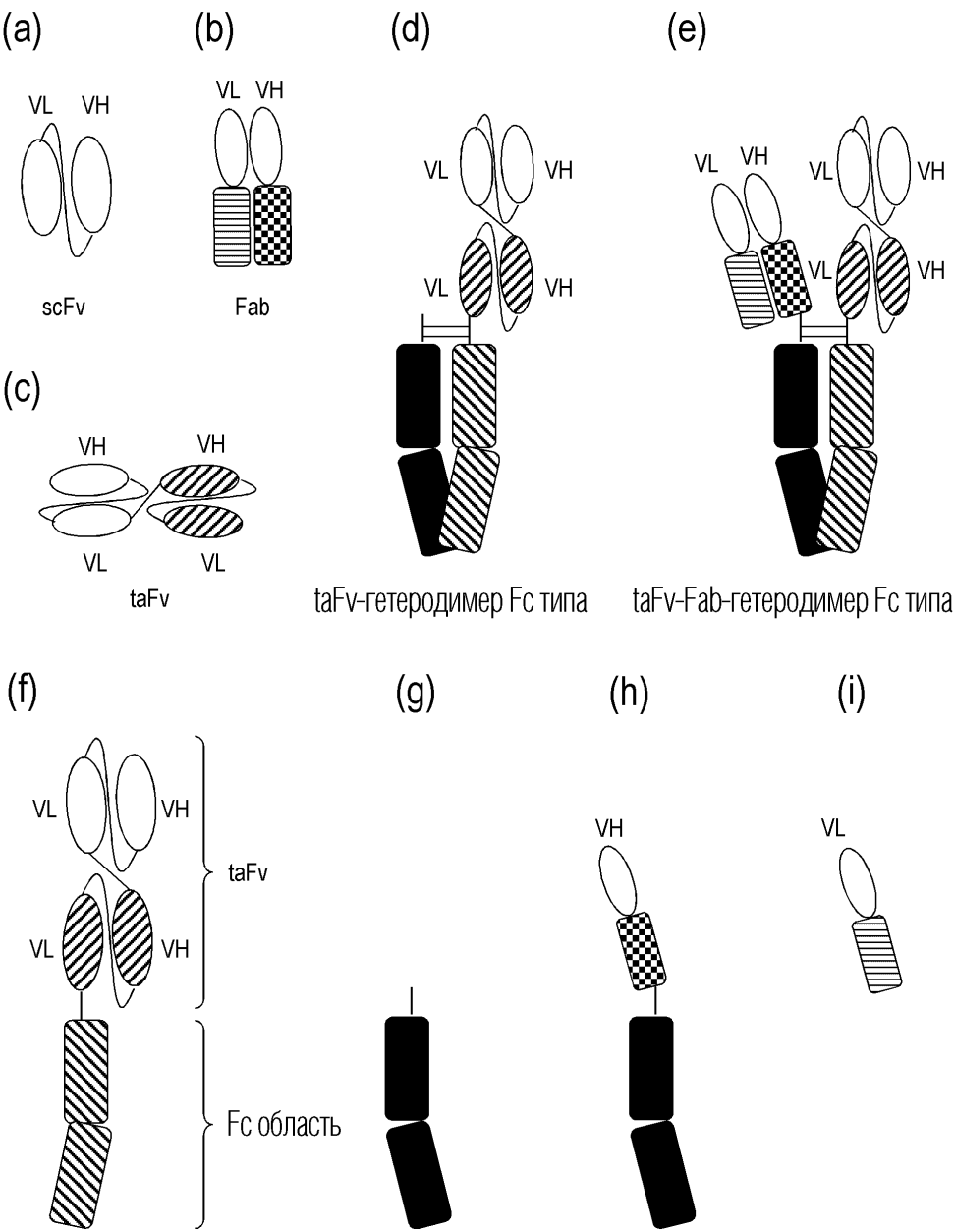
3/226

ФИГ. 2В

scFv	Вещество, добавленное к T2							
	Раствор. DMCO	Пептид NY-ESO	DOLPP1	IL20RB	PRKD2	CD163	P2RY8	gp100
NYA-0001	0.92	<u>5.12</u>	0.37	0.42	0.33	0.48	0.73	0.31
NYA-1143	0.94	<u>13.44</u>	0.37	0.42	0.32	0.46	0.69	0.30
NYA-1154	1.01	<u>13.76</u>	0.46	0.51	<u>2.72</u>	0.54	0.65	0.31
NYA-1163	0.88	<u>4.21</u>	0.36	0.41	0.31	0.46	0.69	0.30
NYA-2023	0.88	<u>10.11</u>	0.42	0.42	0.42	0.48	0.70	0.30
NYA-2027	0.96	<u>7.25</u>	0.39	0.42	0.32	0.51	0.70	0.31
NYA-2035	0.97	<u>11.14</u>	0.38	0.41	0.33	0.48	0.69	0.29
NYA-2044	0.95	<u>14.28</u>	0.38	0.43	0.33	0.47	0.72	0.32
NYA-2045	0.96	<u>13.84</u>	0.43	0.47	0.34	0.48	0.58	0.30
NYA-2047	0.98	<u>10.25</u>	0.40	0.43	0.35	0.47	0.72	0.30
NYA-2048	0.90	<u>8.82</u>	0.44	0.48	0.35	0.52	0.69	0.34
NYA-2060	0.85	<u>11.17</u>	0.42	0.45	0.33	0.47	0.62	0.32
NYA-2061	0.82	<u>10.37</u>	0.40	0.46	0.33	0.48	0.57	0.32
NYA-2143	0.90	<u>13.48</u>	0.38	0.42	0.32	0.46	0.69	0.31
NYC-0003	1.00	<u>5.22</u>	0.38	0.43	<u>1.53</u>	<u>1.08</u>	<u>2.01</u>	0.32
NYC-0004	1.01	<u>9.19</u>	0.39	0.43	<u>3.41</u>	0.49	<u>1.98</u>	0.32

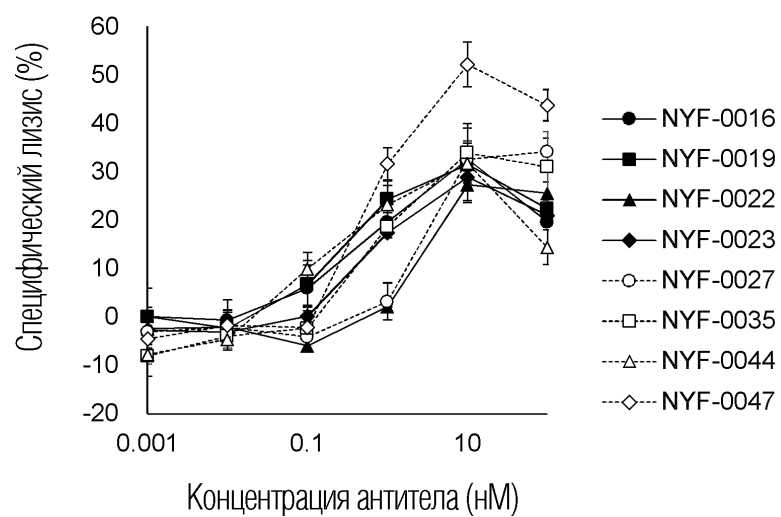
4/226

ФИГ. 3



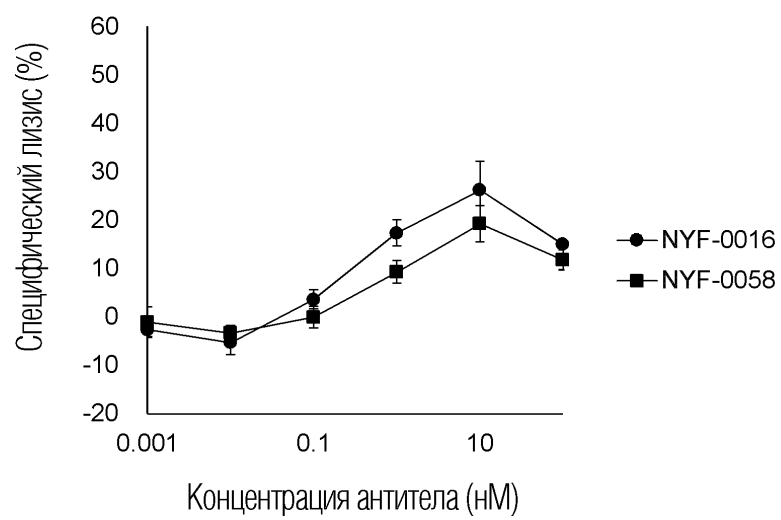
5/226

ФИГ. 4А



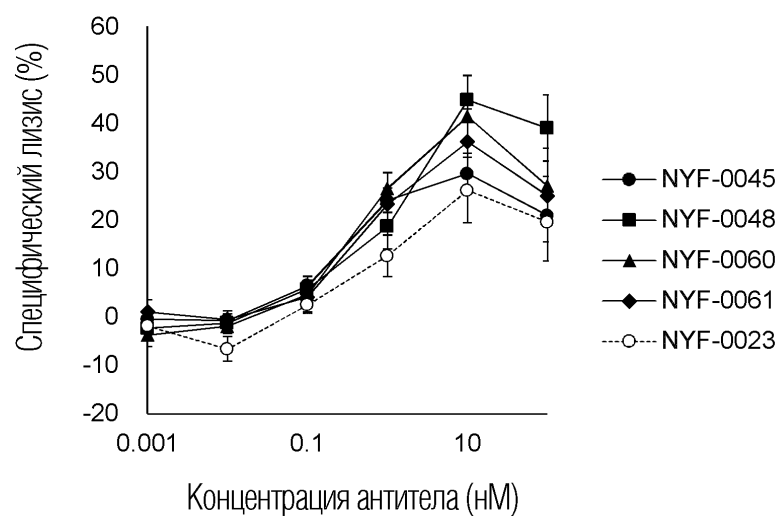
6/226

ФИГ. 4В



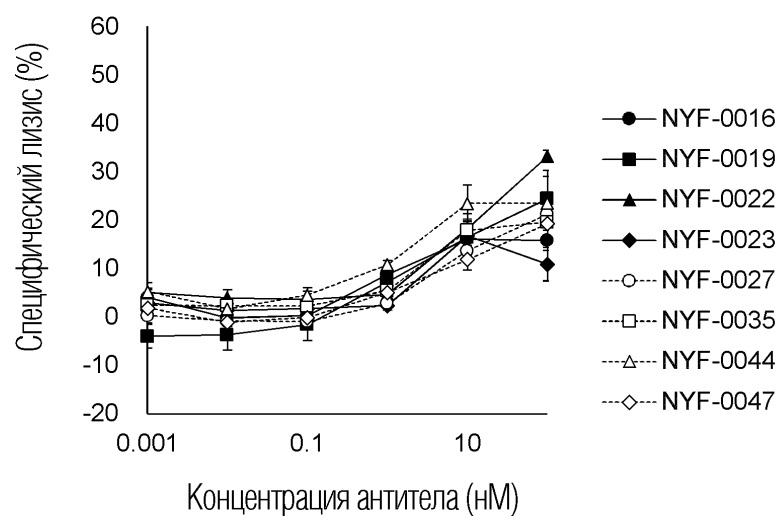
7/226

ФИГ. 4С



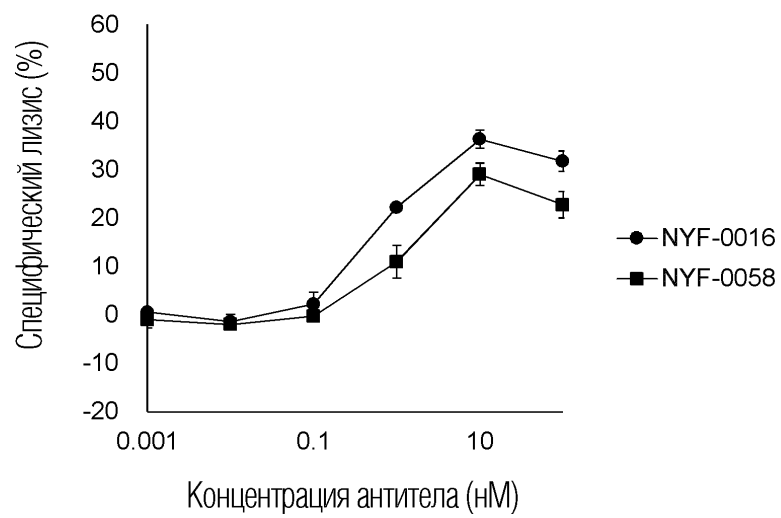
8/226

ФИГ. 4D



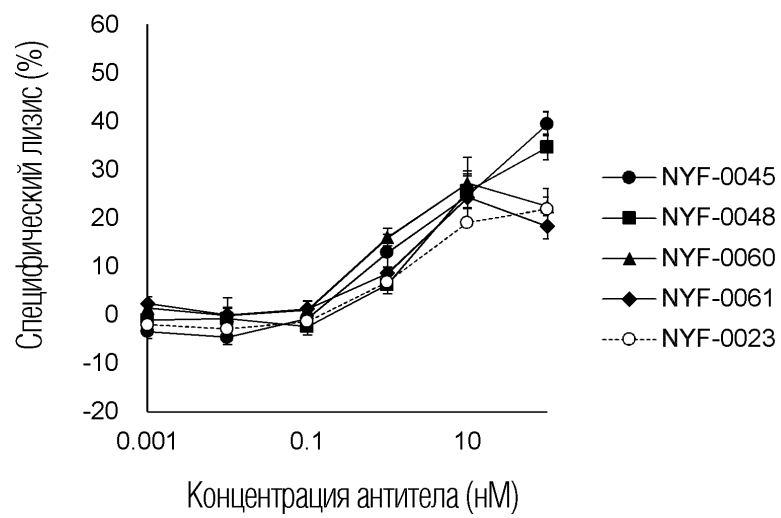
9/226

ФИГ. 4Е



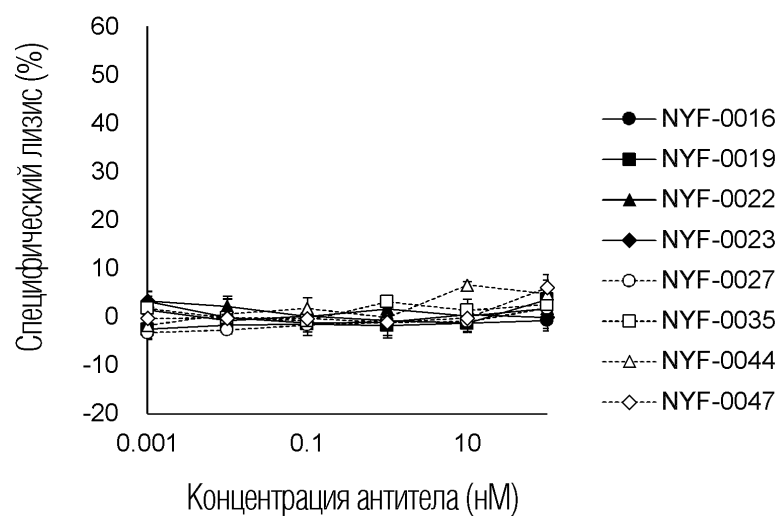
10/226

ФИГ. 4F



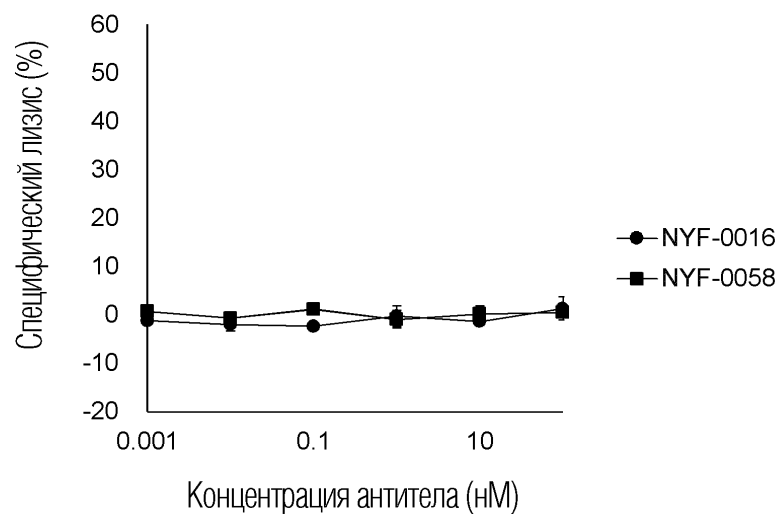
11/226

ФИГ. 4G



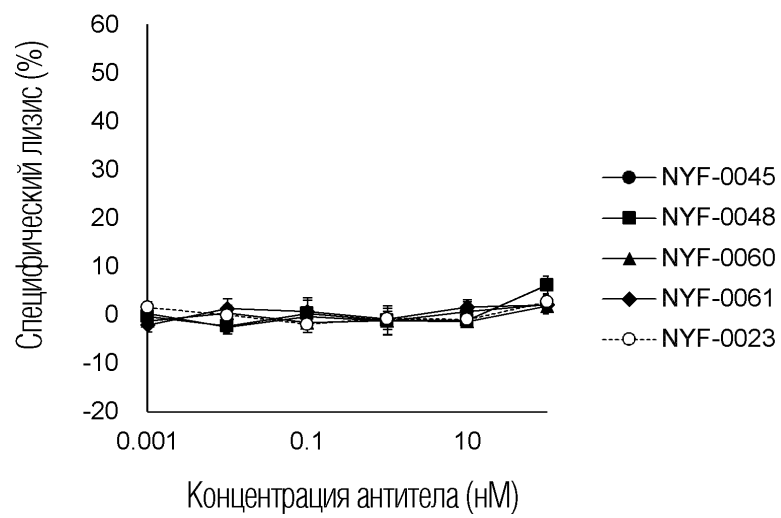
12/226

ФИГ. 4Н



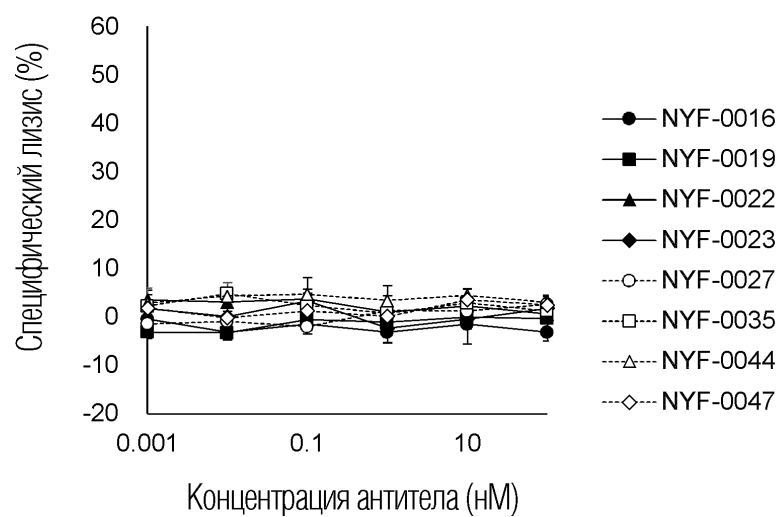
13/226

ФИГ. 4I



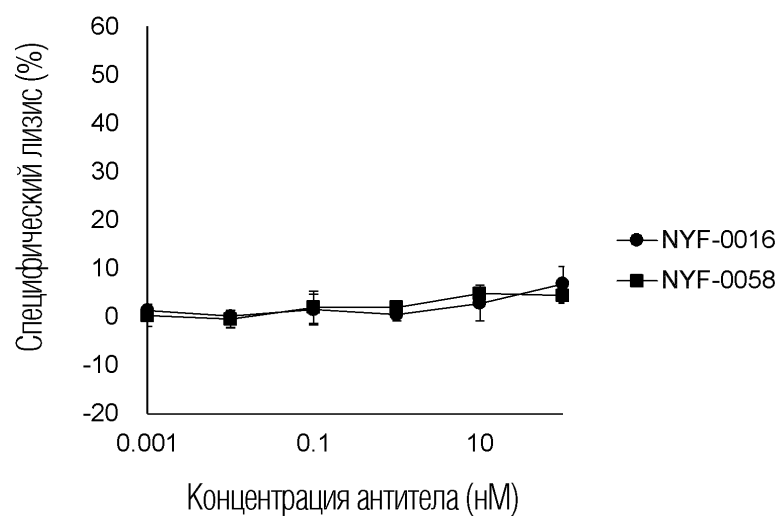
14/226

ФИГ. 4J



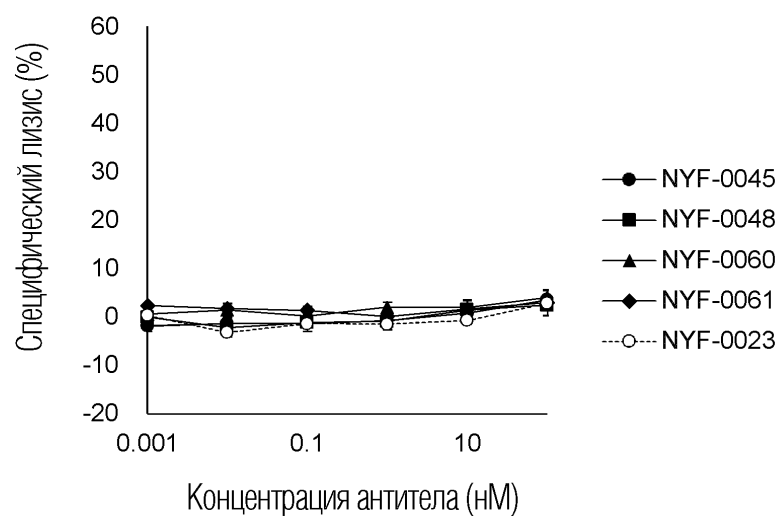
15/226

ФИГ. 4К



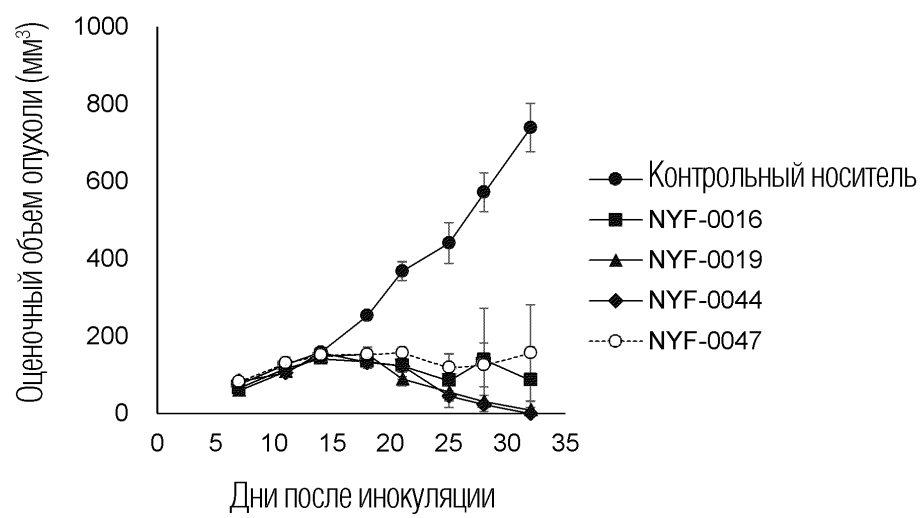
16/226

ФИГ. 4L



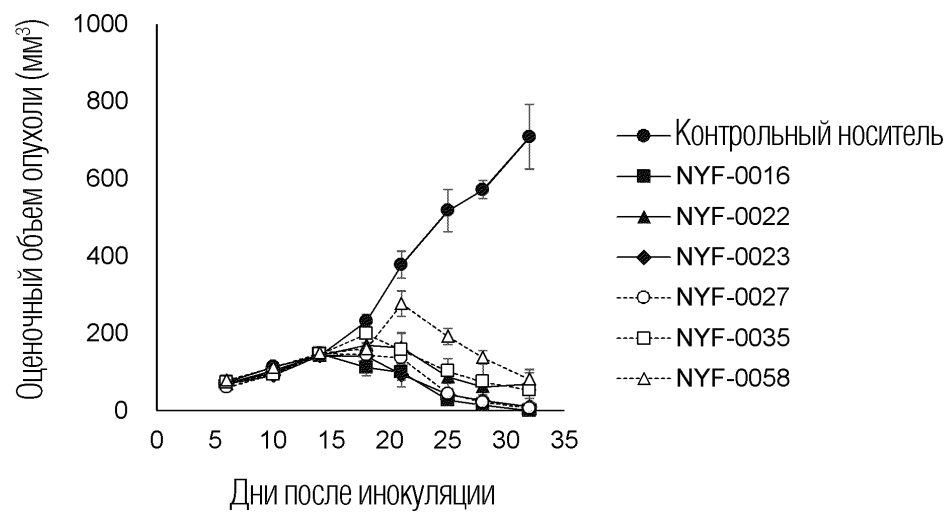
17/226

ФИГ. 5А



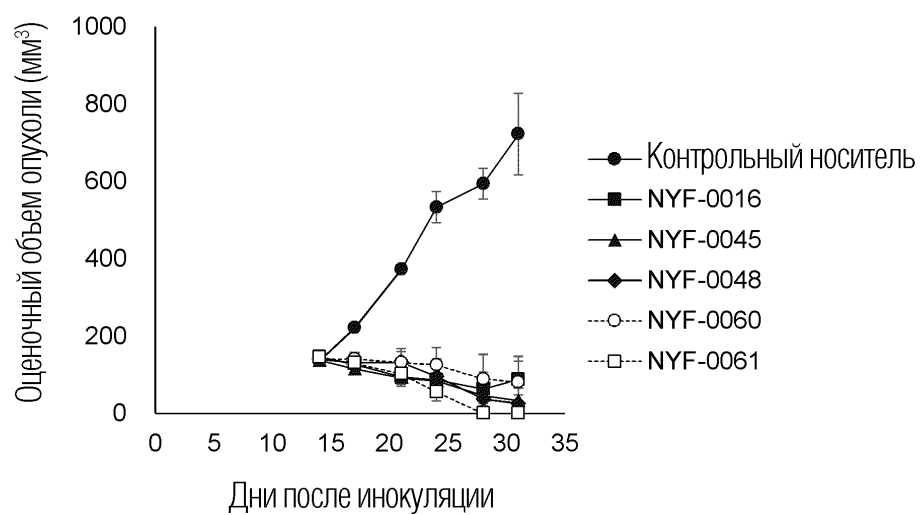
18/226

ФИГ. 5В



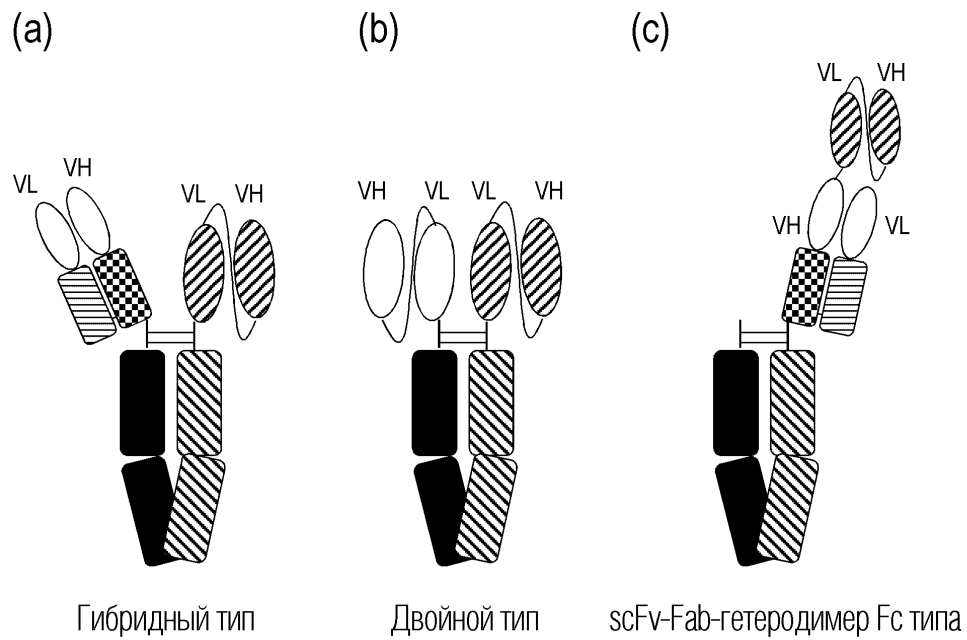
19/226

ФИГ. 5С



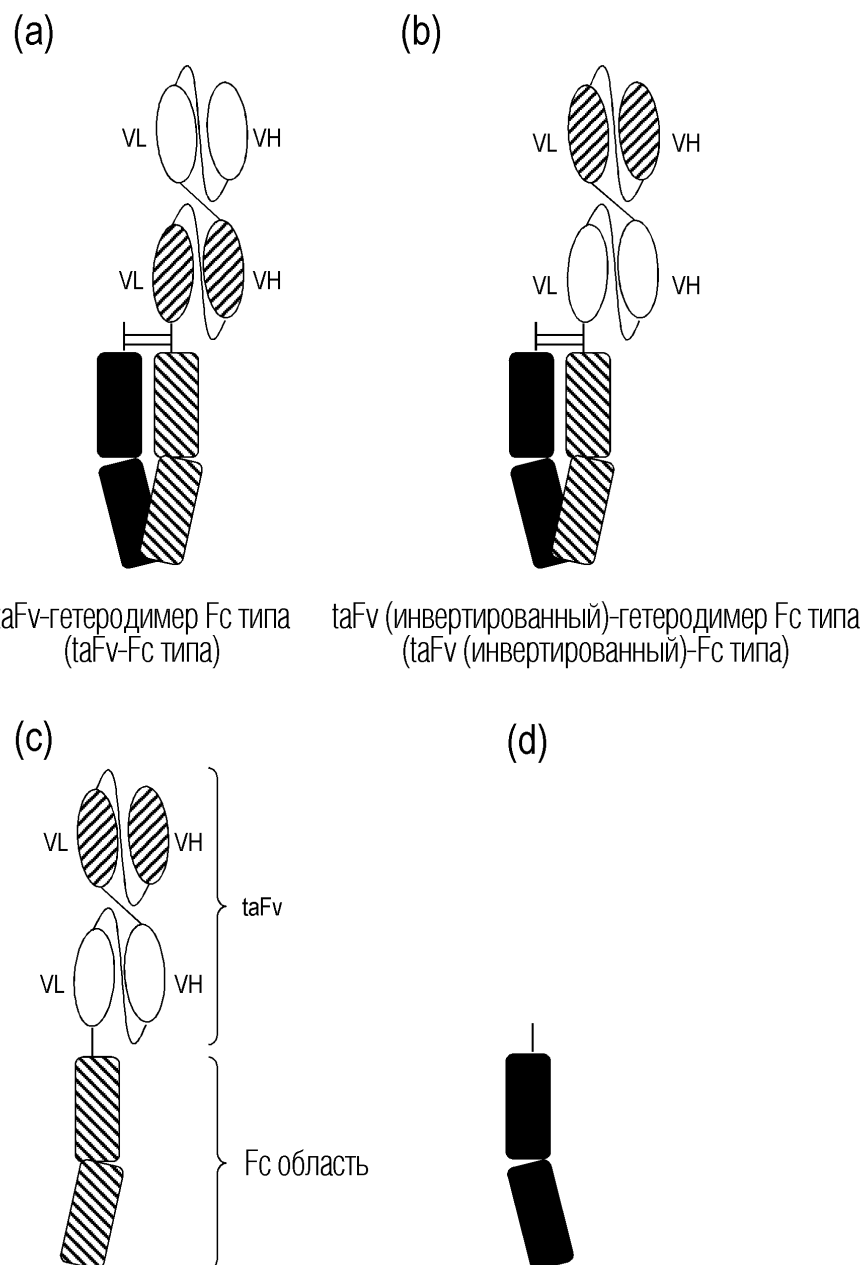
20/226

ФИГ. 6А



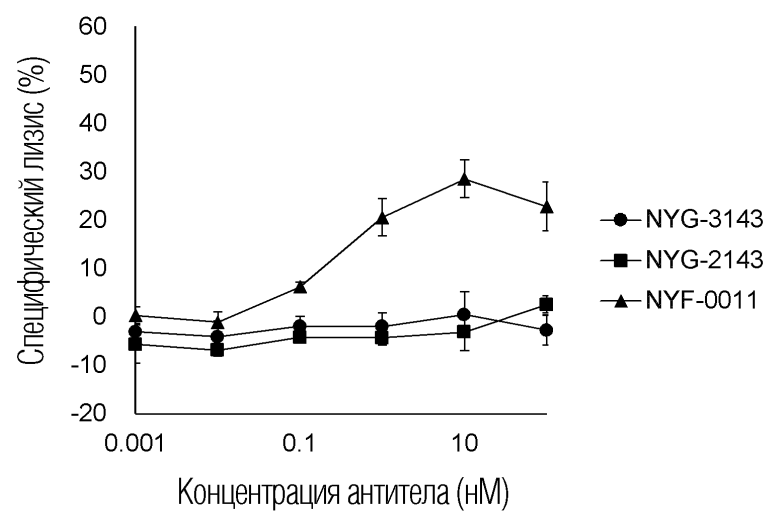
21/226

ФИГ. 6В



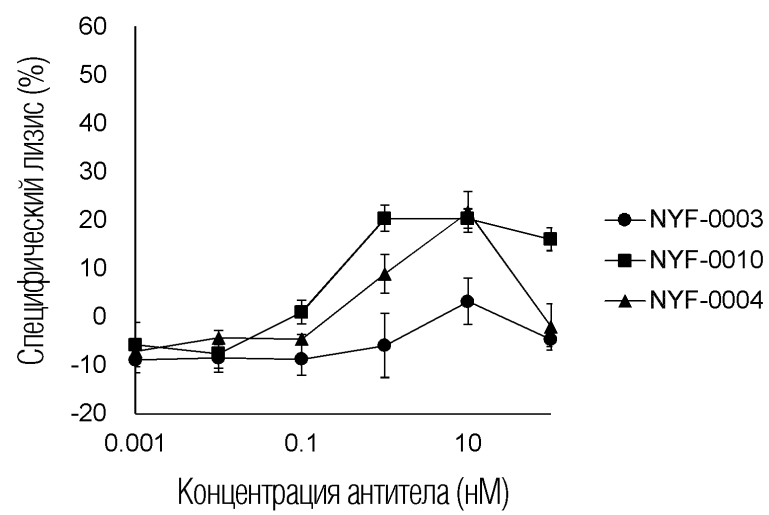
22/226

ФИГ. 7А



23/226

ФИГ. 7В



24/226

ФИГ. 8

NY-ESO Пептид
SLLMWITQC
(SEQ ID NO: 1)

25/226

ФИГ. 9

MAGEC-1 Пептид
ILFGISLREV
(SEQ ID NO: 2)

26/226

ФИГ. 10

Праймер анализа последовательности scFv 1
CTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGA
(SEQ ID NO: 3)

27/226

ФИГ. 11

Праймер анализа последовательности scFv 2
ATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGA
(SEQ ID NO: 4)

28/226

ФИГ. 12

NYA-0001 переменная область тяжелой цепи
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAC
ACCCTCCTGTTTCAGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGTTATGATATACACTGGGTCC
GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGGAAGT
CAGAAGTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACGAATC
GGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGTTGAGGACACGGCTGTTT
ATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGGCCAA
GGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
(SEQ ID NO: 5)

29/226

ФИГ. 13

NYA-0001 переменная область тяжелой цепи
EVQLVESGGGVVQPGKSLTPSCSASGFSIRSYDIHWVRQAPGKLEWVATISYDGS
QKYFADSVKGRFTIFRDESENMYLQMSGLRVEDTAVYHCARGSSGHYEAFDIWGQ
GTMVTVSS
(SEQ ID NO: 6)

30/226

ФИГ. 14

NYA-0001 переменная область легкой цепи
CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCAC
CATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTACC
AGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCC
TCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGG
CATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATA
GCAGCCTGAGTGCCCCCTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTCACCGTCCTA
(SEQ ID NO: 7)

31/226

ФИГ. 15

NYA-0001 переменная область легкой цепи
QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRP
SGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKVTVL
(SEQ ID NO: 8)

32/226

ФИГ. 16

NYA-0060 переменная область тяжелой цепи
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAC
ACCCTCCTGTTTCAGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGCTATGATATACACTGGGTCC
GCCTGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGGAAGT
CAGAAGTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACGAATC
GGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGTTGAGGACACGGCTGTTT
ATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGGCCAA
GGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
(SEQ ID NO: 9)

33/226

ФИГ. 17

NYA-0060 переменная область тяжелой цепи
EVQLVESGGGVVQPGKSLTPSCSASGFSIRSYDIHWVRLAPGKGLEWVATISYDGS
QKYFADSVKGRFTIFRDESENMYLQMSGLRVEDTAVYHCARGSSGHYEAFDIWGQ
GTMVTVSS
(SEQ ID NO: 10)

34/226

ФИГ. 18

NYA-0060 переменная область легкой цепи
CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCAC
CATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTACC
AGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCC
TCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGG
CATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATA
GCAGCCTGAGTGCCCCCTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTCACCGTCCTA
(SEQ ID NO: 11)

35/226

ФИГ. 19

NYA-0060 переменная область легкой цепи
QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRP
SGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKVTVL
(SEQ ID NO: 12)

36/226

ФИГ. 20

NYA-0068 переменная область тяжелой цепи
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAC
ACCCTCCTGTTTCAGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGTTATGATATACACTGGGTCC
GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGGAAGT
CAGAAGTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACGAATC
GGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGTTGAGGACACGGCTGTTT
ATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGGCCAA
GGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
(SEQ ID NO: 13)

37/226

ФИГ. 21

NYA-0068 переменная область тяжелой цепи
EVQLVESGGGVVQPGKSLTPSCSASGFSIRSYDIHWVRQAPGKLEWVATISYDGS
QKYFADSVKGRFTIFRDESENMYVYLQMSGLRVEDTAVYHCARGSSGHYEAFDIWGQ
GTMVTVSS
(SEQ ID NO: 14)

38/226

ФИГ. 22

NYA-0068 переменная область легкой цепи
CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCAC
CATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATTGGTATGTATCCTGGTACC
AGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCC
TCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGG
CATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATA
GCAGCCTGAGTGCCCCCTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTCACCGTCCTA
(SEQ ID NO: 15)

39/226

ФИГ. 23

NYA-0068 переменная область легкой цепи
QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRP
SGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKVTVL
(SEQ ID NO: 16)

40/226

ФИГ. 24

NYA-0082 переменная область тяжелой цепи
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAC
ACCCTCCTGTTTCAGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGTTATGATATACACTGGGTCC
GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGGAAGT
CAGAAGTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACGAATC
GGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGTTGAGGACACGGCTGTTT
ATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGGCCAA
GGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
(SEQ ID NO: 17)

41/226

ФИГ. 25

NYA-0082 переменная область тяжелой цепи
EVQLVESGGGVVQPGKSLTPSCSASGFSIRSYDIHWVRQAPGKLEWVATISYDGS
QKYFADSVKGRFTIFRDESENMYLQMSGLRVEDTAVYHCARGSSGHYEAFDIWGQ
GTMVTVSS
(SEQ ID NO: 18)

42/226

ФИГ. 26

NYA-0082 переменная область легкой цепи
CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCAC
CATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTACC
AGCGGCTCCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCC
TCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGG
CATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGATCATGGGATA
GCAGCCTGAGTGCCCCCTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTCACCGTCCTA
(SEQ ID NO: 19)

43/226

ФИГ. 27

NYA-0082 переменная область легкой цепи
QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQRLPGTAPKLLIYDNNKRP
SGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGSWDSSLAPWVFGGGTKVTVL
(SEQ ID NO: 20)

44/226

ФИГ. 28

NYA-1163 аддукт метки

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC
TGACACCCCTCCTGTTTCAGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGCTATGATATACACTGG
GTCCGCTGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGG
AAGTCAGAAGTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACG
AATCGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGTTGAGGACACGGCT
GTTTATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGG
CCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCA
GCGGCGGTGGCGGGAGTCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC
CCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA
TTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG
ACAATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
ACGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTA
CTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGTGCCCCTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCA
AGGTCACCGTCTTAGGCGCGGCCGAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGAC
GATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(SEQ ID NO: 21), сигнальная последовательность (1-57),
NYA-1163 (61-798), FLAG-His метка (799-876)

45/226

ФИГ. 29

NYA-2023 аддукт метки

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC
TGACACCCCTCCTGTTTCAGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGTTATGATATACACTGG
GTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGG
AAGTCAGAAGTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACG
AATCGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGTTGAGGACACGGCT
GTTTATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGG
CCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCA
GCGGCGGTGGCGGGAGTCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC
CCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATTG
GTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG
ACAATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
ACGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTA
CTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGTGCCCCTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCA
AGGTCACCGTCTTAGGCGCGGCCGAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGAC
GATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(SEQ ID NO: 22), сигнальная последовательность (1-57),
NYA-2023 (61-798), FLAG-His метка (799-876)

46/226

ФИГ. 30

NYA-2027 аддукт метки

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC
TGACACCCCTCCTGTTTCAGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGTTATGATATACACTGG
GTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGG
AAGTCAGAAGTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACG
AATCGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGTTGAGGACACGGCT
GTTTATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGG
CCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCA
GCGGCGGTGGCGGGAGTCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC
CCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA
TTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG
ACAATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
ACGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTA
CTGCGGATCATGGGATAGCAGCCTGAGTGCCCCTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCA
AGGTCACCGTCTTAGGCGCGGCCGAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGAC
GATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(SEQ ID NO: 23), сигнальная последовательность (1-57),
NYA-2027 (61-798), FLAG-His метка (799-876)

47/226

ФИГ. 31

NYA-1143 аддукт метки

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC
TGACACCCCTCCTGTTTCAGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGCTATGATATACACTGG
GTCCGCTGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGG
AAGTCAGAAGTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACG
AATCGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGTTGAGGACACGGCT
GTTTATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGG
CCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCA
GCGGCGGTGGCGGGAGTCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC
CCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATTG
GTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG
ACAATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
ACGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTA
CTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGTGCCCCTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCA
AGGTCACCGTCTTAGGCGCGGCCGAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGAC
GATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(SEQ ID NO: 24), сигнальная последовательность (1-57),
NYA-1143 (61-798), FLAG-His метка (799-876)

48/226

ФИГ. 32

NYA-2143 аддукт метки

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC
TGACACCCCTCCTGTTTCAGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGCTATGATATACACTGG
GTCCGCTGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGG
AAGTCAGAAGTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACG
AATCGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGTTGAGGACACGGCT
GTTTATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGG
CCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCA
GCGGCGGTGGCGGGAGTCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC
CCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATTG
GTATGTATCCTGGTACCAGCGGCTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG
ACAATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
ACGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTA
CTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGTGCCCCTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCA
AGGTCACCGTCTTAGGCGCGGCCGAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGAC
GATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(SEQ ID NO: 25), сигнальная последовательность (1-57),
NYA-2143 (61-798), FLAG-His метка (799-876)

49/226

ФИГ. 33

NYA-1163 аддукт метки

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRSYDIHW
VRLAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGLRVEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSVLTQPPSVSAA
PGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
TSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKVTVLGAAAGAGGDYKDDD
DKGAAAHNHNHNH

(SEQ ID NO: 26), сигнальная последовательность (1-19),
NYA-1163 (21-266), FLAG-His метка (267-292)

50/226

ФИГ. 34

NYA-2023 аддукт метки

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRSYDIHW
VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGLRVEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
PGQKVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
TSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKVTVLGAAAGAGGDYKDDD
DKGAAAHNHNHNH

(SEQ ID NO: 27), сигнальная последовательность (1-19),
NYA-2023 (21-266), FLAG-His метка (267-292)

51/226

ФИГ. 35

NYA-2027 аддукт метки

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRSYDIHW
VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGLRVEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
PGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
TSATLGITGLQTGDEADYYCGSWDSSLAPWVFGGGTKVTVLGAAAGAGGDYKDDD
DKGAAAHNHNHNH

(SEQ ID NO: 28), сигнальная последовательность (1-19),
NYA-2027 (21-266), FLAG-His метка (267-292)

52/226

ФИГ. 36

NYA-1143 аддукт метки

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRSYDIHW
VRLAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGLRVEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
PGQKVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
TSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKVTVLGAAAGAGGDYKDDD
DKGAAAHNHNHNH

(SEQ ID NO: 29), сигнальная последовательность (1-19),
NYA-1143 (21-266), FLAG-His метка (267-292)

53/226

ФИГ. 37

NYA-2143 аддукт метки

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRSYDIHW
VRLAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGLRVEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
PGQKVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQRLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
TSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKVTVLGAAAGAGGDYKDDD
DKGAAAHNHNHNH

(SEQ ID NO: 30), сигнальная последовательность (1-19),
NYA-2143 (21-266), FLAG-His метка (267-292)

54/226

ФИГ. 38

NYA-1154 аддукт метки

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC
TGACACCCCTCCTGTTTCAGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGTTATGATATGCACTGG
GTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGG
AAGTCAGAAGTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACG
AATCGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGTTGAGGACACGGCC
GTTTATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTAATCATTTATGAGGCTTTTGATATCTGGGG
CCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCA
GCGGCGGTGGCGGGAGTCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC
CCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA
TTATGTATCCTGGTACCAGCGGCTCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATTTATG
ACAATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
ACGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTACTA
CTGCGGAGCATGGGATAGCAGCCTGAGTGCCCCTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCA
AGGTCACCGTCTTAGGCGCGGCCGAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGAC
GATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(SEQ ID NO: 31), сигнальная последовательность (1-57),
NYA-1154(61-798), FLAG-His метка (799-876))

55/226

ФИГ. 39

NYA-1154 аддукт метки

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRSYDMHW
VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGLRVEDTA
VYHCARGSSNHYEAFDIWGQGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
PGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQRLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
TSATLGITGLQTGDEADYYCGAWDSSLSAPWVFGGGTKVTVLGAAAGAGGDYKDDD
DKGAAAHNHHHHH

(SEQ ID NO: 32), сигнальная последовательность (1-19),
NYA-1154(21-266), FLAG-His метка (267-292)

56/226

ФИГ. 40

HLA-A*0201 (GenBank:ASA47534.1) усеченная
MSHSMRYFFTSVSRPGRGEPFRFIAGYVDDTQFVRFSDAASQRMEPRAPWIEQEG
PEYWDGE TRKVKAHSQTHRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRG
YHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWL
RRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFP AEITLTWQRDGEDQ
TQDTELVE TRPAGDGTFOKWA AVVVP SGQE QRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEGLNDI
FEAQKIEWHE
(SEQ ID NO: 33)

57/226

ФИГ. 41

β 2-микроглобулин
MIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLS
FSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSPKIVKWDRDM
(SEQ ID NO: 34)

58/226

ФИГ. 42

NYA-2035 аддукт метки

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC
TGACACCCCTCCTGTTTCAGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGCTATGATATACACTGG
GTCCGCTGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGG
AAGTCAGAAGTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACG
AATCGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGTTGAGGACACGGCT
GTTTATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGG
CCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCA
GCGGCGGTGGCGGGAGTCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC
CCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATTG
GAAGGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG
ACAATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
ACGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTA
CTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGTGCCCCTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCA
AGGTCACCGTCTTAGGCGCGGCCGAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGAC
GATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(SEQ ID NO: 35), сигнальная последовательность (1-57),
NYA-2035 (61-798), FLAG-His метка (799-876)

59/226

ФИГ. 43

NYA-2035 аддукт метки

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRSYDIHW
VRLAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGLRVEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
PGQKVTISCSGSSSNIGNWKVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
TSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKVTVLGAAAGAGGDYKDDD
DKGAAAHNHHHHH

(SEQ ID NO: 36), сигнальная последовательность (1-19),
NYA-2035 (21-266), FLAG-His метка (267-292)

60/226

ФИГ. 44

NYA-1143-VH01
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSIRSYDIHWVRLAPGKGLEWVATISYDGS
QKYYADSVKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTAVYHCARGSSGHYEAFDIWGQ
GTLVTVSS
(SEQ ID NO: 37)

61/226

ФИГ. 45

NYA-1143-VH02

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSIRSYDMHWVRQAPGKGLEWVATISYDGS

QKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMSSLRAEDTAVYHCARGSSGHYEAFDIWGQ

GTLVTVSS

(SEQ ID NO: 38)

62/226

ФИГ. 46

NYA-1143-VH03
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSIRSYDIHWVRQAPGKLEWVATISYDGS
QKYYADSVKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTAVYHCARGSSGHYEAFDIWGQ
GTLVTVSS
(SEQ ID NO: 39)

63/226

ФИГ. 47

NYA-1143-VL01

QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRP
SGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKLTVL
(SEQ ID NO: 40)

64/226

ФИГ. 48

NYA-2044 аддукт метки

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGTGAGGTACAGCTGGTGAATCCGGTGGAGGCCTTGTGCAACCGGGAGGCTCCC
TGCGACTCTCTTGCGCCGCATCTGGCTTTTCCATACGATCCTACGATATTCATTGG
GTCCGACTCGCCCCCTGGCAAAGGTCTTGAATGGGTGGCCACTATCTCCTACGACGG
GTCTCAGAAATATTATGCGGATTCAAGTGAAGGGCGGTTTCAAAATTTACGAGACG
AGTCAAAGAAATACACTGTACCTCCAAATGAATTCAGTGAAGAGCCGAGGATACTGCA
GTCTATCATTTGTGCAAGAGGGTCTTCAGGCCACTACGAGGCCTTTGATATATGGGG
CCAAGGCACCTTGGTAACCGTTAGTAGCGGAGGTGGAGGAAGCGGAGGCGGCGGTT
CCGGAGGAGGTGGAAGTCAATCCGTTCTGACTCAGCCACCCTCCGTGAGTGCAGCG
CCTGGACAGAAGGTCACAATATCATGTTCTGGCTCTTCAAGCAACATCGGAACTG
GTACGTGAGCTGGTACCAGCAGCTCCCCGGCACGGCGCCCAAGCTTCTGATATATG
ACAACAACAAACGGCCCCAGTGAATCCCTGACAGATTCAGTGGGTCTAAAAGTGGT
ACAAGCGCTACCCTGGGTATCACCGGATTGCAGACCGGAGATGAGGCGGACTATTA
TTGCGGAACCTGGGACTCCAGCCTGAGCGCTCCCTGGGTTTTTCGGCGGAGGTACTA
AGGTTACCGTCTTGGGCGCGGCCGAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGAC
GATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(SEQ ID NO: 41), сигнальная последовательность (1-57),
NYA-2044 (61-798), FLAG-His метка (799-876)

65/226

ФИГ. 49

NYA-2045 аддукт метки

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGTGAGGTACAGCTGGTGGAAATCCGGTGGAGGCCTTGTGCAACCGGGAGGCTCCC
TGCGACTCTCTTGCGCCGCATCTGGCTTTTCCATACGATCCTACGATATTCATTGG
GTCCGACTCGCCCCCTGGCAAAGGTCTTGAATGGGTGGCCACTATCTCCTACGACGG
GTCTCAGAAATATTATGCGGATTCAAGTGAAGGGCGGTTTACAATTTACGAGACG
AGTCAAAGAAATACACTGTACCTCCAAATGAATTCAGTGAGAGCCGAGGATACTGCA
GTCTATCATTTGTGCAAGAGGGTCTTCAGGCCACTACGAGGCCTTTGATATATGGGG
CCAAGGCACCTTGGTAACCGTTAGTAGCGGAGGTGGAGGAAGCGGAGGCGGCGGTT
CCGGAGGAGGTGGAAGTCAATCCGTTCTGACTCAGCCACCCTCCGCCTCTGGCACC
CCGGGCCAACGGGTACAAATATCATGTTCTGGCTCTTCAAGCAACATCGGAACTG
GTACGTGAGCTGGTACCAGCAGCTCCCCGGCACGGCGCCCAAGCTTCTGATATATG
ACAACAACAAACGGCCCAAGTGGAGTTCTTGACAGATTCAAGTGGGTCTAAAAGTGGT
ACAAGCGCTAGCCTGGCCATAAGTGGTCTGCAGAGTGAAGATGAGGCGGACTATTA
TTGCGGAACCTGGGACTCCAGCCTGAGCGCTCCCTGGGTTTTTCGGCGGAGGTACTA
AGCTGACCGTCTTGGGCGCGGCCGAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGAC
GATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(SEQ ID NO: 42), сигнальная последовательность (1-57),
NYA-2045(61-798), FLAG-His метка (799-876)

66/226

ФИГ. 50

NYA-2047 аддукт метки

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGTCAAGTACAGCTGGTGGGAATCCGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCGGGACGCAGCT
TGAGACTGTCTGCGCTGCATCTGGCTTTTCCATACGATCCTACGATATGCACTGG
GTTCGCCAAGCCCCCTGGCAAAGGTCTTGAATGGGTGGCCACTATCTCCTACGACGG
GTCTCAGAAATATTACGCGGATTCAAGTGAAGGGCGGTTTACAATTTACGGGACA
ATTCAAAGAAATACCTTGTATCTCCAGATGTCTTCACTGAGAGCCGAGGATACTGCA
GTCTATCATTTGTGCAAGAGGGTCTTCAGGCCACTACGAGGCCTTTGATATATGGGG
CCAAGGCACCTTGGTAACCGTTAGTAGCGGAGGTGGAGGAAGCGGAGGCGGCGGTT
CCGGAGGAGGTGGAAGTCAATCCGTTCTGACTCAGCCACCCTCCGTGAGTGCAGCG
CCTGGACAGAAGGTCACAATATCATGTTCTGGCTCTTCAAGCAACATCGGAACTG
GTACGTGAGCTGGTACCAGCAGCTCCCCGGCACGGCGCCCAAGCTTCTGATATATG
ACAACAACAAACGGCCCCAGTGAATCCCTGACAGATTCAGTGGGTCTAAAAGTGGT
ACAAGCGCTACCCTGGGTATCACCGGATTGCAGACCGGAGATGAGGCGGACTATTA
TTGCGGAACCTGGGACTCCAGCCTGAGCGCTCCCTGGGTTTTTCGGCGGAGGTACTA
AGGTTACCGTCTTGGGCGCGGCCGAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGAC
GATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(SEQ ID NO: 43), сигнальная последовательность (1-57),
NYA-2047(61-798), FLAG-His метка (799-876)

67/226

ФИГ. 51

NYA-2048 аддукт метки

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGACAAGTTCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGGGTGGTACAACCAGGCCGGTCAC
TTAGACTGTCTGCGCTGCGAGTGGATTTTCCATCAGATCTTACGACATGCACTGG
GTTTCGCCAAGCACCCGGAAGGGTTTGGAAATGGGTGGCTACGATCTCCTACGATGG
ATCCCAGAAGTATTACGCCGACAGCGTCAAGGGCCGATTTACAATATCACGGGACA
ATTCAAAGAAATACSTTGTATCTCCAGATGTCTTCACTGAGAGCCGAGGATACTGCA
GTCTATCATTTGTGCAAGAGGGTCTTCAGGCCACTACGAGGCCTTTGATATATGGGG
CCAAGGCACCTTGGTAACCGTTAGTAGCGGAGGTGGAGGAAGCGGAGGCGGCGGTT
CCGGAGGAGGTGGAAGTCAATCCGTTCTGACTCAGCCACCCTCCGCCTCTGGCACC
CCGGGCCAACGGGTCACAATATCATGTTCTGGCTCTTCAAGCAACATCGGAACTG
GTACGTGAGCTGGTACCAGCAGCTCCCCGGCACGGCGCCCAAGCTTCTGATATATG
ACAACAACAAACGGGCCAGTGGAGTTCTTGACAGATTCAGTGGGTCTAAAAGTGGT
ACAAGCGCTAGCCTGGCCATAAGTGGTCTGCAGAGTGAAGATGAGGCGGACTATTA
TTGCGGAACCTGGGACTCCAGCCTGAGCGCTCCCTGGGTTTTTCGGCGGAGGTACTA
AGCTGACCGTCTTGGGCGCGGCCGAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGAC
GATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(SEQ ID NO: 44), сигнальная последовательность (1-57),
NYA-2048(61-798), FLAG-His метка (799-876)

68/226

ФИГ. 52

NYA-2060 аддукт метки

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGTGAGGTACAGCTGGTGGGAATCCGGTGGAGGCCTTGTGCAACCGGGAGGCTCCC
TGCGACTCTCTTGCGCCGCATCTGGCTTTTCCATACGATCCTACGATATTCATTGG
GTCCGACAAGCCCCCTGGCAAAGGTCTTGAATGGGTGGCCACTATCTCCTACGACGG
GTCTCAGAAATATTATGCGGATTCAAGTGAAGGGCGGTTTCAAAATTTACGAGACG
AGTCAAAGAAATACACTGTACCTCCAAATGAATTCAGTGAAGAGCCGAGGATACTGCA
GTCTATCATTTGTGCAAGAGGGTCCCTCAGGCCACTACGAGGCCTTTGATATATGGGG
CCAAGGCACCTTGGTAACCGTTAGTAGCGGAGGTGGAGGAAGCGGAGGCGGCGGTT
CCGGAGGAGGTGGAAGTCAATCCGTTCTGACTCAGCCACCCTCCGTGAGTGCAGCG
CCTGGACAGAAGGTCACAATATCATGTTCTGGCTCTTCAAGCAACATCGGAACTG
GTACGTGAGCTGGTACCAGCAGCTCCCCGGCACGGCGCCCAAGCTTCTGATATATG
ACAACAACAAACGGCCCCAGTGAATCCCTGACAGATTCAGTGGGTCTAAAAGTGGT
ACAAGCGCTACCCTGGGTATCACCGGATTGCAGACCGGAGATGAGGCGGACTATTA
TTGCGGAACCTGGGACTCCAGCCTGAGCGCTCCCTGGGTTTTTCGGCGGAGGTACTA
AGGTTACCGTCTTGGGCGCGGCCGAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGAC
GATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(SEQ ID NO: 45), сигнальная последовательность (1-57),
NYA-2060 (61-798), FLAG-His метка (799-876)

69/226

ФИГ. 53

NYA-2061 аддукт метки

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGTGAGGTACAGCTGGTGGAAATCCGGTGGAGGCCTTGTGCAACCGGGAGGCTCCC
TGCGACTCTCTTGCGCCGCATCTGGCTTTTCCATACGATCCTACGATATTCATTGG
GTCCGACAAGCCCCCTGGCAAAGGTCTTGAATGGGTGGCCACTATCTCCTACGACGG
GTCTCAGAAATATTATGCGGATTCAAGTGAAGGGCGGTTTACAATTTACGAGACG
AGTCAAAGAAATACACTGTACCTCCAAATGAATTCAGTGAGAGCCGAGGATACTGCA
GTCTATCATTTGTGCAAGAGGGTCTTCAGGCCACTACGAGGCCTTTGATATATGGGG
CCAAGGCACCTTGGTAACCGTTAGTAGCGGAGGTGGAGGAAGCGGAGGCGGCGGTT
CCGGAGGAGGTGGAAGTCAATCCGTTCTGACTCAGCCACCCTCCGCCTCTGGCACC
CCGGGCCAACGGGTCACAATATCATGTTCTGGCTCTTCAAGCAACATCGGAAACTG
GTACGTGAGCTGGTACCAGCAGCTCCCCGGCACGGCGCCCAAGCTTCTGATATATG
ACAACAACAAACGGCCCCAGTGGAGTTCTGACAGATTCAAGTGGGTCTAAAAGTGGT
ACAAGCGCTAGCCTGGCCATAAGTGGTCTGCAGAGTGAAGATGAGGCGGACTATTA
TTGCGGAACCTGGGACTCCAGCCTGAGCGCTCCCTGGGTTTTTCGGCGGAGGTACTA
AGCTGACCGTCTTGGGCGCGGCCGAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGAC
GATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(SEQ ID NO: 46), сигнальная последовательность (1-57),
NYA-2061(61-798), FLAG-His метка (799-876)

70/226

ФИГ. 54

NYA-2044 аддукт метки

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSIRSYDIHW
VRLAPGKGLEWVATISYDGSQKYYADSVKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTLLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
PGQKVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
TSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKVTVLGAAAGAGGDYKDDD
DKGAAAHNHHHHH

(SEQ ID NO: 47), сигнальная последовательность (1-19),
NYA-2044(21-266), FLAG-His метка (267-292)

71/226

ФИГ. 55

NYA-2045 аддукт метки

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSIRSYDIHW
VRLAPGKGLEWVATISYDGSQKYYADSVKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTLLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGQSVLTQPPSASGT
PGQRVTISCSSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGVPDRFSGSKSG
TSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDD
DKGAAAHNHHHHH

(SEQ ID NO: 48), сигнальная последовательность (1-19),
NYA-2045(21-266), FLAG-His метка (267-292)

72/226

ФИГ. 56

NYA-0082

EVQLVESGGGVVQPGKSLTPSCASAGFSGRSYDIHWVRQAPGKGLEWVATISYDGS
QKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLLQMSGLRVEDTAVYHCARGSSGHYEAFDIWGQ
GTMVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNY
VSWYQRLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGI TGLQTGDEADYYC
GSWDSLSAPWVFGGGTKVTVL
(SEQ ID NO: 49)

73/226

ФИГ. 57

NYA-2047 аддукт метки

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSIRSYDMHW
VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMSSLRAEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGT LVT VSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
PGQKVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
TSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKVTVLGAAAGAGGDYKDDD
DKGAAAHNHNHNH

(SEQ ID NO: 50), сигнальная последовательность (1-19),
NYA-2047(21-266), FLAG-His метка (267-292)

74/226

ФИГ. 58

NYA-2048 аддукт метки

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSIRSYDMHW
VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQSVLTQPPSASGT
PGQRVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGVPDRFSGSKSG
TSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDD
DKGAAAHNHHHHH

(SEQ ID NO: 51), сигнальная последовательность (1-19),
NYA-2048(21-266), FLAG-His метка (267-292)

75/226

ФИГ. 59

NYA-2060 аддукт метки

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSIRSYDIHW
VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYYADSVKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTLLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
PGQKVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
TSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKVTVLGAAAGAGGDYKDDD
DKGAAAHNHHHHH

(SEQ ID NO: 52), сигнальная последовательность (1-19),
NYA-2060 (21-266), FLAG-His метка (267-292)

76/226

ФИГ. 60

NYA-2061 аддукт метки

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSIRSYDIHW
VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYYADSVKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSASGT
PGQRVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGVPDRFSGSKSG
TSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDD
DKGAAAHNHHHHH

(SEQ ID NO: 53), сигнальная последовательность (1-19),
NYA-2061 (21-266), FLAG-His метка (267-292)

77/226

ФИГ. 61

NYA-0001-CDRH1	GFSIRSYD
NYA-0001-CDRH2	ISYDGSQK
NYA-0001-CDRH3	ARGSSGHYEAFDI
NYA-0001-CDRL1	SSNIGNNY
NYA-0001-CDRL2	DNN
NYA-0001-CDRL3	GTWDSSLSAPWV

(SEQ ID NOs: 54 до 59)

78/226

ФИГ. 62

NYA-2023-CDRL1
SSNIGNWY
(SEQ ID NO: 60)

79/226

ФИГ. 63

NYA-2027-CDRL3
GSWDSSLAPWV
(SEQ ID NO: 61)

80/226

ФИГ. 64

NYA-1154-CDRH3 ARGSSNHYEAFDI
NYA-1154-CDRL3 GAWDSSLAPWV
(SEQ ID NOS: 62 и 63)

81/226

ФИГ. 65

NYA-0035-CDRL1
SSNIGNWK
(SEQ ID NO: 64)

82/226

ФИГ. 66

NYC-0003 аддукт метки

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGCGAAGTCCAGCTGTTGGAGTCAGGTGGCGGATTGGTGCAACCTGGCGGGTCAC
TGAGGCTGAGTTGTGCAGCTAGCGGCTTCACATTCTCTACGTATCAGATGAGCTGG
GTGAGACAGCTCCAGGAAAGGGTCTGGAATGGGTCAGCGGGATTGTGTCTAGCGG
TGGCTCCACTGCCTATGCCGATAGCGTAAAAGGCCGCTTTACGATCTCTCGGGACA
ACTCTAAGAACACACTCTATCTGCAGATGAATTCCCTTAGAGCCGAAGATACCGCC
GTGTACTACTGTGCTGGGGAACCTGCTCCCGTATTACGGTATGGACGTTTGGGGCCA
AGGCACCACTGTCACAGTGAGTTCCGGTGGAGGCGGGTCAGGCGGAGGCGGTAGTG
GAGGTGGAGGATCACAAAGCGAGCTGACACAGCCTAGGTCCGTATCCGGAAGTCCA
GGCAGAGCGTCACCATCAGCTGCACTGGCACCTCTCGAGATGTCGGCGGATACAA
CTACGTGTCTTGGTATCAGCAGCATCCCGGCAAAGCGCCCAAACATCATACACG
ACGTGATTGAGCGGTCCAGTGGGGTTCCCGATCGTTTCAGCGGGTCAAAGTCCGGA
AATACCGCAAGCCTGACCATTTCTGGGCTTCAGGCAGAGGATGAGGCTGACTACTA
CTGCTGGTCCCTTTGCCGGGAGCTATTACGTGTTTGGGACAGGGACTGACGTGACTG
TTCTGGGCGCGGCCGAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGGT
GCAGCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(SEQ ID NO: 65), сигнальная последовательность (1-57),
NYC-0003 (61-789), FLAG-His метка (789-867)

83/226

ФИГ. 67

NYC-0004 аддукт метки

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGCGAAGTCCAGCTGTTGGAGTCAGGTGGCGGATTGGTGCAACCTGGCGGGTCAC
TGAGGCTGAGTTGTGCAGCTAGCGGCTTCACATTCTCTACGTATCAGATGAGCTGG
GTGAGACAGCTCCAGGAAAGGGTCTGGAATGGGTCAGCGGGATTGTGTCTAGCGG
TGGCTCCACTGCCTATGCCGATAGCGTAAAAGGCCGCTTTACGATCTCTCGGGACA
ACTCTAAGAACACACTCTATCTGCAGATGAATTCCCTTAGAGCCGAAGATACCGCC
GTGTACTACTGTGCTGGGGAACCTGCTCCCGTATTACGGTATGGACGTTTGGGGCCA
AGGCACCACTGTCACAGTGAGTTCCGGTGGAGGCGGGTCAGGCGGAGGCGGTAGTG
GAGGTGGAGGATCACAAAGCGAGCTGACACAGCCTAGGTCCGTATCCGGAAGTCCA
GGCAGAGCGTCACCATCAGCTGCACTGGCACCGAGCGAGATGTCGGCGGATACAA
CTACGTGTCTTGGTATCAGCAGCATCCCGGCAAAGCGCCCAAACATCATACACG
ACGTGATTGAGCGGTCCAGTGGGGTTCCCGATCGTTTCAGCGGGTCAAAGTCCGGA
AATACCGCAAGCCTGACCATTTCTGGGCTTCAGGCAGAGGATGAGGCTGACTACTA
CTGCTGGTCCCTTTGCCGGGGGCTATTACGTGTTTGGGACAGGGACTGACGTGACTG
TTCTGGGCGCGGCCGAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGGT
GCAGCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(SEQ ID NO: 66), сигнальная последовательность (1-57),
NYC-0004 (61-789), FLAG-His метка (789-867)

84/226

ФИГ. 68

NYC-0003 аддукт метки

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYQMSW
VRQAPGKGLEWVSGIVSSGGSTAYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYYCAGELLPPYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSELTQPRSVSGSP
GQSVTISCTGTSRDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLIHDVIERSSGVPDRFSGSKSG
NTASLTISGLQAEDEADYYCWSFAGSYVFGTGTDTVTLGAAAGAGGDYKDDDDKG
AAAAHHHHHH

(SEQ ID NO: 67), сигнальная последовательность (1-19),
NYC-0003 (21-263), FLAG-His метка (264-289)

85/226

ФИГ. 69

NYC-0004 аддукт метки

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLLES~~GGGLVQ~~PGGSLRLSCAASGFTTFSTYQMSW
VRQAPGKGLEWVSGIVSSGGSTAYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYYCAGELL~~PYYGMDVWGQ~~TTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSELTQPRSVSGSP
GQSVTISCTGTERDVGGYNYVSWYQ~~QHPGKAPKLI~~IHDVIERSSGVPDRFSGSKSG
NTASLTISGLQAEDEADYYCWSFAGGYVFGTGTDTVTLGAAAGAGGDYKDDDDKG
AAAAHHHHHH

(SEQ ID NO: 68), сигнальная последовательность (1-19),
NYC-0004 (21-263), FLAG-His метка (264-289)

86/226

ФИГ. 70

NYA-0001 аддукт метки

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC
TGACACCCCTCCTGTTTCAGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGTTATGATATACACTGG
GTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGG
AAGTCAGAAGTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACG
AATCGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGTTGAGGACACGGCT
GTTTATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGG
CCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCA
GCGGCGGTGGCGGGAGTCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC
CCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA
TTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG
ACAATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
ACGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTA
CTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGTGCCCCTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCA
AGGTCACCGTCTTAGGCGCGGCCGAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGAC
GATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(SEQ ID NO: 69), сигнальная последовательность (1-57),
NYA-0001 (61-798), FLAG-His метка (799-876)

87/226

ФИГ. 71

NYA-0001 аддукт метки

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRSYDIHW
VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGLRVEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
PGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
TSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKVTVLGAAAGAGGDYKDDD
DKGAAAHNHNHNH

(SEQ ID NO: 70), сигнальная последовательность (1-19),
NYA-0001 (21-266), FLAG-His метка (267-292)

88/226

ФИГ. 72

HC1

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGACAAAACTCACACATGCCCACCCTGCCCAGCACCTGAAGCCGCAGGGGGACCCCT
CAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGTCAAGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA
CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGC
AGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG
CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCAT
CGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCACAGGTGTACGTGC
TGCCCCCATCCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGCTGTGCCTGGTC
AAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGA
GAACAACCTACCTGACCTGGCCTCCCGTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCT
ACAGCAAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTC
TCCCGGCAAG

(SEQ ID NO: 71), сигнальная последовательность (1-57),
шарнир (58-87), CH2 (88-417), CH3 (418-738)

89/226

ФИГ. 73

NYF-0016-HC2

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
 CGGAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC
 TGACACCCCTCCTGTTTACGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGCTATGATATACACTGG
 GTCCGCCTGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGG
 AAGTCAGAACTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACG
 AATCGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGCCCTGAGAGTTGAGGACACGGCT
 GTTTATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGG
 CCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCA
 GCGGGCGTGGCGGGAGTCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC
 CCAGGACAGAAGGTACCATCTCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATTG
 GTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG
 ACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
 ACGTCAGCCACCCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTA
 CTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGTGCCCTTGGGTGTTGCGCGAGGGACCA
 AGGTACCCGTCCTAGGGGGAGGCGGTTTCAGAAGTCAGCTGGTGGAATCCGGGGGG
 GGCTGTGTGACGCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGAC
 ATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGT
 GGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
 GGCAGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACCTCTGTACCTGCAGATGAA
 TAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATG
 GGTGGGTGCGCTATTGGGGGCAGGGAACCCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGA
 GGATCTGGCGGAGGAGGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACCTTTATGCTCACTCAGCC
 GTCCCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATA
 CCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCT
 CCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATT
 TAGTGGCAGCAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTTCAGGCCG
 AAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGC
 GGAACTAAGCTGACAGTGTGGCAGCCGAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACAC
 ATGCCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGACCCCTCAGTCTTCCTCTTCC
 CCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTG
 GTGGTGTCACTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
 CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT
 ACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCAACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC
 CAAAGCCAAAGGCCAGCCCGGGAACACAGGTGTACGTGTACCCCCATCCCGGG
 ACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGAC
 CACCCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCCGTGAGCAAGCTCACCG
 TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
 GCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAG
 (SEQ ID NO: 72), сигнальная последовательность (1-57),
 NYA-1143 (61-798), линкер (799-813), СЗЕ-7085 (814-
 1533), линкер (1534-1539), шарнир (1540-1584), CH2
 (1585-1914), CH3 (1915-2235)

90/226

ФИГ. 74

NYF-0019-HC2

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
 CGGAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC
 TGACACCCCTCCTGTTTACGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGCTATGATATACACTGG
 GTCCGCCTGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGG
 AAGTCAGAACTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACG
 AATCGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGCCCTGAGAGTTGAGGACACGGCT
 GTTTATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGG
 CCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCA
 GCGGGGTGGCGGGAGTCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC
 CCAGGACAGAAGGTACCATCTCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATTG
 GTATGTATCCTGGTACCAGCGGCTCCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG
 ACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
 ACGTCAGCCACCCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTA
 CTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGTGCCCTTGGGTGTTGCGCGAGGGACCA
 AGGTACCCGTCCTAGGGGGAGGCGGTTTCAGAAGTGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGG
 GGCTGTGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGAC
 ATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGT
 GGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
 GGCAGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACCTCTGTACCTGCAGATGAA
 TAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATG
 GGTGGGTGCGCTATTGGGGGCAGGGAACCCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGA
 GGACTCTGGCGGAGGAGGCACTGGGGGAGGCGGGTCAAACCTTTATGCTCACTCAGCC
 GTCCCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATA
 CCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACCTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCT
 CCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATT
 TAGTGGCAGCAAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTTCAGGCCG
 AAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGC
 GGAACTAAGCTGACAGTGTGGCAGCCGAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACAC
 ATGCCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGACCCCTCAGTCTTCCTCTTCC
 CCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTG
 GTGGTGTCACTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
 CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT
 ACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCAACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC
 CAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACACAGGTGTACGTGTACCCCCATCCCGGG
 ACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGAC
 CACCCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCCGTGAGCAAGTCAACCG
 TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
 GCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAG
 (SEQ ID NO: 73), сигнальная последовательность (1-57),
 NYA-2143 (61-798), линкер (799-813), СЗЕ-7085 (814-
 1533), линкер (1534-1539), шарнир (1540-1584), CH2
 (1585-1914), CH3 (1915-2235)

91/226

ФИГ. 75

NYF-0022-HC2

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
 CGGAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC
 TGACACCCCTCCTGTTTACGCTCTGGATTCTCCATCCGTAGCTATGATATACACTGG
 GTCCGCCTGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGG
 AAGTCAGAACTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACG
 AATCGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGCCCTGAGAGTTGAGGACACGGCT
 GTTTATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGG
 CCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCA
 GCGGGGTGGCGGGAGTCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC
 CCAGGACAGAAGGTACCATCTCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA
 TTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG
 ACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
 ACGTCAGCCACCCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTA
 CTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGTGCCCTTGGGTGTTGCGCGAGGGACCA
 AGGTACCCGTCCTAGGGGGAGGCGGTTTCAGAAGTGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGG
 GGCTGTGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGAC
 ATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGT
 GGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
 GGCAGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACCTCTGTACCTGCAGATGAA
 TAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATG
 GGTGGGTGCGCTATTGGGGGCAGGGAACCCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGA
 GGACTCTGGCGGAGGAGGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACCTTTATGCTCACTCAGCC
 GTCCCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATA
 CCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACCTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCT
 CCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATT
 TAGTGGCAGCAAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTTCAGGCCG
 AAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGC
 GGAACTAAGCTGACAGTGTGGCAGCCGAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACAC
 ATGCCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGACCCCTCAGTCTTCCTCTTCC
 CCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTG
 GTGGTGTCACTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
 CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT
 ACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC
 CAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACACAGGTGTACGTGTACCCCCATCCCGGG
 ACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGAC
 CACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCCGTGAGCAAGTCAACCG
 TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
 GCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAG
 (SEQ ID NO: 74), сигнальная последовательность (1-57),
 NYA-1163 (61-798), линкер (799-813), C3E-7085 (814-
 1533), линкер (1534-1539), шарнир (1540-1584), CH2
 (1585-1914), CH3 (1915-2235)

92/226

ФИГ. 76

NYF-0023-HC2

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
 CGGAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC
 TGACACCCCTCCTGTTTACGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGTTATGATATACACTGG
 GTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGG
 AAGTCAGAAGTACTTTCGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACG
 AATCGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGCCCTGAGAGTTGAGGACACGGCT
 GTTTTACTACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGG
 CCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCA
 GCGGGCGTGGCGGGAGTCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC
 CCAGGACAGAAGGTACCATCTCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATTG
 GTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG
 ACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
 ACGTCAGCCACCCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTA
 CTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGTGCCCTTGGGTGTTGCGCGAGGGACCA
 AGGTACCCGTCCTAGGGGGAGGCGGTTTCAGAAGTGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGG
 GGCTGTGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGAC
 ATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGT
 GGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
 GGCAGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACCTCTGTACCTGCAGATGAA
 TAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATG
 GGTGGTTCGCTATTGGGGGCAGGGAACCCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGA
 GGACTCTGGCGGAGGAGGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACCTTTATGCTCACTCAGCC
 GTCCCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATA
 CCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACCTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCT
 CCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATT
 TAGTGGCAGCAAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTTCAGGCCG
 AAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGC
 GGAAC TAAGTGCAGTGTGGCAGCCGAGCCCAAATCTTCTGACAAAAC TCACAC
 ATGCCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGACCCTCAGTCTTCCTCTTCC
 CCCC AAAACCAAGGACACCC TCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTG
 GTGGTGTCA GTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
 CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT
 ACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCAACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC
 CAAAGCCAAAGGCCAGCCCGGGAACACAGGTGTACGTGTACCCCCATCCCGGG
 ACGAGTGAACCAAGAACAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAACAAC TACAAGAC
 CACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCCGTGAGCAAGTCAACCG
 TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAG
 GCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAG
 (SEQ ID NO: 75), сигнальная последовательность (1-57),
 NYA-2023 (61-798), линкер (799-813), СЗЕ-7085 (814-
 1533), линкер (1534-1539), шарнир (1540-1584), CH2
 (1585-1914), CH3 (1915-2235)

93/226

ФИГ. 77

NYF-0027-HC2

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
 CGGAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC
 TGACACCCCTCCTGTTTACGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGTTATGATATACACTGG
 GTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGG
 AAGTCAGAACTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACG
 AATCGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGCCCTGAGAGTTGAGGACACGGCT
 GTTTATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGG
 CCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCA
 GCGGGGTGGCGGGAGTCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC
 CCAGGACAGAAGGTACCATCTCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA
 TTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG
 ACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
 ACGTCAGCCACCCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTA
 CTGCGGATCATGGGATAGCAGCCTGAGTGCCCTTGGGTGTTTCGGCGAGGGACCA
 AGGTACCCGTCCTAGGGGGAGGCGGTTTCAGAAGTGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGG
 GGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGAC
 ATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGT
 GGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
 GGCAGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACCTCTGTACCTGCAGATGAA
 TAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATG
 GGTGGGTGCGCTATTGGGGGCAGGGAACCCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGA
 GGACTCTGGCGGAGGAGGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACCTTTATGCTCACTCAGCC
 GTCCCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATA
 CCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACCTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCT
 CCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATT
 TAGTGGCAGCAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTTCAGGCCG
 AAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGC
 GGAACTAAGCTGACAGTGTGGCAGCCGAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACAC
 ATGCCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGACCCCTCAGTCTTCCTCTTCC
 CCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTG
 GTGGTGTCACTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
 CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT
 ACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCAACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC
 CAAAGCCAAAGGCCAGCCCGGGAACACAGGTGTACGTGTACCCCCATCCCGGG
 ACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGAC
 CACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCCGTGAGCAAGTCAACCG
 TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
 GCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAG
 (SEQ ID NO: 76), сигнальная последовательность (1-57),
 NYA-2027 (61-798), линкер (799-813), C3E-7085 (814-
 1533), линкер (1534-1539), шарнир (1540-1584), CH2
 (1585-1914), CH3 (1915-2235)

94/226

ФИГ. 78

NYF-0035-HC2

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
 CGGAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC
 TGACACCCCTCCTGTTACAGCTCTGGATTCTCCATCCGTAGCTATGATATACACTGG
 GTCCGCCTGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGG
 AAGTCAGAAGTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACG
 AATCGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGCCCTGAGAGTTGAGGACACGGCT
 GTTTATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGG
 CCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCA
 GCGGGCGTGGCGGGAGTCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC
 CCAGGACAGAAGGTACCATCTCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATTG
 GAAGGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATTTATG
 ACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
 ACGTCAGCCACCCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTA
 CTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGTGCCCTTGGGTGTTGCGCGAGGGACCA
 AGGTACCCGTCCTAGGGGGAGGCGGTTTCAGAAGTGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGG
 GGCTGTGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGAC
 ATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGT
 GGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
 GGCAGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACCTCTGTACCTGCAGATGAA
 TAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATG
 GGTGGGTGCGCTATTGGGGGCAGGGAACCCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGA
 GGACTCTGGCGGAGGAGGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACCTTTATGCTCACTCAGCC
 GTCCCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATA
 CCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACCTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCT
 CCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATT
 TAGTGGCAGCAAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTTCAGGCCG
 AAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGC
 GGAAC TAAGTGCAGTGTGGCAGCCGAGCCCAAATCTTCTGACAAAAC TCACAC
 ATGCCCACCC TGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGACCC TCAGTCTTCTCTTCC
 CCCC AAAACCCAAGGACACCC TCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTG
 GTGGTGTCA GTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
 CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT
 ACCGGGTGGTCA GCGTCTCACCCTCCTGCAACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC
 CAAAGCCAAAGGCCAGCCCGGGAACACAGGTGTACGTGTACCCCATCCCGGG
 ACGAGTGA CCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAACAAC TACAAGAC
 CACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCCGTGAGCAAGTCAACG
 TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAG
 GCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAG
 (SEQ ID NO: 77), сигнальная последовательность (1-57),
 NYA-2035 (61-798), линкер (799-813), СЗЕ-7085 (814-
 1533), линкер (1534-1539), шарнир (1540-1584), СН2
 (1585-1914), СН3 (1915-2235)

95/226

ФИГ. 79

NYF-0044-HC2

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
 CGGTGAGGTACAGCTGGTGGAATCCGGTGAGGGCCTTGTGCAACGGGAGGCCTCC
 TCGACTCTCTTGCGCCGCATCTGGCTTTTCCATACGATCCTACGATATTCATTGG
 GTCCGACTCGCCCCCTGGCAAAGGTCTTGAATGGGTGCCACTATCTCCTACGACGG
 GTCTCAGAAATATTATGCGGATTTCAGTGAAGGGGCGGTTTACAATTTACGAGACG
 AGTCAAAGAATACACTGTACCTCCAAATGAATTCAGTGAGAGCCGAGGATACCTGCA
 GTCTATCATTTGTGCAAGAGGGTCTCTCAGGCCACTACGAGGCCTTTGATATATGGGG
 CCAAGGCACCTTGGTAACCGTTAGTAGCGGAGGTGGAGGAAGCGGAGGCGGCGGTT
 CCGGAGGAGGTGGAAGTCAATCCGTTCTGACTCAGCCACCCTCCGTGAGTGCAGCG
 CCTGGACAGAAGGTACAAATATCATGTCTTGGCTCTTCAAGCAACATCGGAAACTG
 GTACGTGAGCTGGTACCAGCAGCTCCCCGGCACGGCGCCCAAGCTTCTGATATATG
 ACAACAACAAACGGCCCAAGTGAATCCCTGACAGATTTCAGTGGGTCTAAAAGTGGT
 ACAAGCGTACCCTGGGTATCACCGGATTGCAGACCGGAGATGAGGCGGACTATTA
 TTGCGGAACCTGGGACTCCAGCCTGAGCGCTCCCTGGGTTTTTCGGCGGAGGTACTA
 AGGTTACCGTCTTGGGAGGAGGCGGTTTCAAGTGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGG
 GGCTTGGTGACGCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGAC
 ATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGT
 GGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
 GGCAGGTTACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACCTCTGTACCTGCAGATGAA
 TAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATG
 GGTGGGTGCGCTATTGGGGGCAGGGAACCTTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGA
 GGATCTGGCGGAGGAGGTCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACCTTTATGCTCAGCC
 GTCCCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATA
 CCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACCTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCT
 CCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATT
 TAGTGGCAGCAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTTCAGGCCG
 AAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGC
 GGAACTAAGCTGACAGTGTTGGCAGCCGAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACAC
 ATGCCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGACCCCTCAGTCTTCCTCTTCC
 CCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTG
 GTGGTGTGAGTGTGAGCCACGAAGACCCGTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
 CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT
 ACCGGGTGGTCAAGCTCCTACCGTCTTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC
 CAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACACAGGTGTACGTGTACCCCCATCCCGGG
 ACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGAC
 CACCCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCCGTGAGCAAGCTCACCG
 TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
 GCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAG
 (SEQ ID NO: 78), сигнальная последовательность (1-57),
 NYA-2044 (61-798), линкер (799-813), C3E-7085 (814-
 1533), линкер (1534-1539), шарнир (1540-1584), CH2
 (1585-1914), CH3 (1915-2235)

96/226

ФИГ. 80

NYF-0045-HC2

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
 CGGTGAGGTACAGCTGGTGGAATCCGGTGGAGGCCCTGTGCAACGGGAGGCTCCC
 TGGCACTCTCTTGGCGCCGATCTGGCTTTTCCATACGATCCTACGATATTCATTGG
 GTCCGACTCGCCCCCTGGCAAAGGTCTTGAATGGGTGGCCACTATCTCCTACGACGG
 GTCTCAGAAATATTATGCGGATTTCAGTGAAGGGGCGGTTTACAATTTTACGAGACG
 AGTCAAAGAATACACTGTACCTCCAAATGAATTCAGTGAGAGCCGAGGATACCTGCA
 GTCTATCATTTGTGCAAGAGGGTCTCTCAGGCCACTACGAGGCCCTTTGATATATGGGG
 CCAAGGCACCTTTGGTAACCGTTAGTAGCGGAGGTGGAGGAAGCGGAGGCGGCGGTT
 CCGGAGGAGGTGGAAGTCAATCCGTTCTGACTCAGCCACCCTCCGCCCTCTGGCACC
 CCGGGCCAACGGGTACAAATATCATGTCTTGGCTCTTCAAGCAACATCGGAAACTG
 GTACGTGAGCTGGTACCAGCAGCTCCCCGGCACGGCGCCCAAGCTTCTGATATATG
 ACAACAACAAACGGCCCAAGTGGAGTTCCTGACAGATTTCAGTGGGTCTAAAAGTGGT
 ACAAGCGCTAGCCTGGCCATAAGTGGTCTGCAGAGTGAAGATGAGGCGGACTATTA
 TTGCGGAACCTGGGACTCCAGCCTGAGCGCTCCCTGGGTTTTTCGGCGGAGGTACTA
 AGCTGACCGTCTTGGGAGGAGGCGGTTTCAAGATGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGG
 GGCTTGGTGACGCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCCTCTGGGGTGAC
 ATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGT
 GGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
 GGCAGGTTTACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACCTCTGTACCTGCAGATGAA
 TAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATG
 GGTGGGTGCGCTATTGGGGGCAGGGAACCTTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGA
 GGAGTGGCGGAGGAGGCACTGGGGGAGGCGGGTCAAACCTTTATGCTCACTCAGCC
 GTCCCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATA
 CCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACCTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCT
 CCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATT
 TAGTGGCAGCAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTTCAGGCCG
 AAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGC
 GGAACTAAGCTGACAGTGTGGCAGCCGAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACAC
 ATGCCCACCTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGACCCCTCAGTCTTCCCTCTTCC
 CCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTG
 GTGGTGTCACTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
 CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT
 ACCGGGTGGTCAGCGTCTCTACCGTCTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC
 CAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACACAGGTGTACGTGTACCCCCATCCCGGG
 ACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGAC
 CACCCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCTTCCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCG
 TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
 GCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAG
 (SEQ ID NO: 79), сигнальная последовательность (1-57),
 NYA-2045 (61-798), линкер (799-813), C3E-7085 (814-
 1533), линкер (1534-1539), шарнир (1540-1584), CH2
 (1585-1914), CH3 (1915-2235)

97/226

ФИГ. 81

NYF-0047-HC2

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
 CGGTCAAGTACAGCTGGTGGAATCCGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCGGGACGCAGCT
 TGAGACTGTCTGCGCTGCATCTGGCTTTTCCATACGATCCTACGATATGCACTGG
 GTTCGCCAAGCCCCCTGGCAAAGGTCTTGAATGGGTGGCCACTATCTCCTACGACGG
 GTCTCAGAAATATTACGCGGATTTCAGTGAAGGGGCGGTTACAAATTTACGGGACA
 ATTCAAAGAATACCTTGTATCTCCAGATGCTTCACTGAGAGCCGAGGATACGCA
 GTCTATCATTTGTGCAAGAGGGTCTCAGGCCACTACGAGGCCTTTGATATATGGGG
 CCAAGGCACCTTGGTAACCGTTAGTAGCGGAGGTGGAGGAAGCGGAGGCGGCGGTT
 CCGGAGGAGGTGGAAGTCAATCCGTTCTGACTCAGCCACCCTCCGTGAGTGCAGCG
 CCTGGACAGAAGGTCACAATATCATGTTCTGGCTCTTCAAGCAACATCGGAAACTG
 GTACGTGAGCTGGTACCAGCAGCTCCCCGGCACGGCGCCCAAGCTTCTGATATATG
 ACAACAACAAACGGCCCAAGTGAATCCCTGACAGATTCAAGTGGTCTAAAAGTGGT
 ACAAGCGTACCCTGGGTATCACCGGATTGCAGACCGGAGATGAGGCGGACTATTA
 TTGCGGAACCTGGGACTCCAGCCTGAGCGCTCCCTGGGTTTTTCGGCGGAGGTACTA
 AGGTTACCGTCTTGGGAGGAGGCGGTTTCAGAAGTGCAGCTGGTGAATCCGGGGGG
 GGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGAC
 ATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGT
 GGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
 GGCAGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACCTCTGTACCTGCAGATGAA
 TAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATG
 GGTGGTTCGCTATTGGGGGCAGGGAACCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGA
 GGTCTGGCGGAGGAGGAGGAGGCGGGTCAAACCTTTATGCTCACTCAGCC
 GTCCCTCTGTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATA
 CCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACCTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCT
 CCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATT
 TAGTGGCAGCAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTTCAGGCCG
 AAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGC
 GGAACTAAGCTGACAGTGTGGCAGCCGAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACAC
 ATGCCCACCTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGACCCCTCAGTCTTCCTCTTCC
 CCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTG
 GTGGTGTCACTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
 CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT
 ACCGGGTGGTCAAGCTCCTACCGTCTTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC
 CAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACACAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCCGGG
 ACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGAC
 CACCCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCCGTGAGCAAGCTCACCG
 TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
 GCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAG
 (SEQ ID NO: 80), сигнальная последовательность (1-57),
 NYA-2047 (61-798), линкер (799-813), C3E-7085 (814-
 1533), линкер (1534-1539), шарнир (1540-1584), CH2
 (1585-1914), CH3 (1915-2235)

98/226

ФИГ. 82

NYF-0048-HC2

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
 CGGACAAGTTCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGGGTGGTACAACCAGGCCGGTCAC
 TTAGACTGTCTGCGCTGCGAGTGGATTTTCCATCAGATCTTACGACATGCACTGG
 GTTCGCCAAGCACCCGGAAGGGTTTGGAAATGGGTGGCTACGATCTCCTACGATGG
 ATCCCAGAAGTATTACGCCGACAGCGTCAAGGGCCGATTTACAATATCACGGGACA
 ATTCAAAGAATACCTTGTATCTCCAGATGCTTCACTGAGAGCCGAGGATACGCA
 GTCTATCATTTGTGCAAGAGGGTCTCAGGCCACTACGAGGCCTTTGATATATGGGG
 CCAAGGCACCTTGGTAACCGTTAGTAGCGGAGGTGGAGGAAGCGGAGGCGGCGGTT
 CCGGAGGAGGTGGAAGTCAATCCGTTCTGACTCAGCCACCCTCCGCTCTGGCACC
 CCGGGCCAACGGGTCACAATATCATGTTCTGGCTCTTCAAGCAACATCGGAAACTG
 GTACGTGAGCTGGTACCAGCAGCTCCCCGGCACGGCGCCCAAGCTTCTGATATATG
 ACAACAACAAACGGCCAGTGGAGTTCCTGACAGATTCAAGTGGTCTAAAAGTGGT
 ACAAGCGTAGCCTGGCCATAAGTGGTCTGCAGAGTGAAGATGAGGCGGACTATTA
 TTGCGGAACCTGGGACTCCAGCCTGAGCGCTCCCTGGGTTTTTCGGCGGAGGTACTA
 AGCTGACCGTCTTGGGAGGAGGCGGTTCAAGAAGTCAGCTGGTGGAAATCCGGGGGG
 GGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGAC
 ATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGT
 GGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
 GGCAGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACCTCTGTACCTGCAGATGAA
 TAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATG
 GGTGGTTCGCTATTGGGGGCAGGGAACCTTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGA
 GGATCTGGCGGAGGAGGACCTGGGGGAGGCGGGTCAAACCTTTATGCTCACTCAGCC
 GTCCCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATA
 CCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACCTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCT
 CCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCTCAGGGGTCCCTGACCGATT
 TAGTGGCAGCAAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTTCAGGCCG
 AAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGC
 GGAACTAAGCTGACAGTGTGGCAGCCGAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACAC
 ATGCCCACCTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGACCTCAGTCTTCCTCTTCC
 CCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTG
 GTGGTGTCACTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
 CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT
 ACCGGGTGGTCAAGCTCCTACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC
 CAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACACAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCCGGG
 ACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGAC
 CACCCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCCGTGAGCAAGCTCACCG
 TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
 GCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAG
 (SEQ ID NO: 81), сигнальная последовательность (1-57),
 NYA-2048 (61-798), линкер (799-813), C3E-7085 (814-
 1533), линкер (1534-1539), шарнир (1540-1584), CH2
 (1585-1914), CH3 (1915-2235)

99/226

ФИГ. 83

NYF-0060-HC2

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
 CGGTGAGGTACAGCTGGTGGAATCCGGTGGAGGCCCTGTGCAACGGGAGGCTCCC
 TGCGACTCTCTTGCGCCGCATCTGGCTTTTCCATACGATCCTACGATATTCATTGG
 GTCCGACAAGCCCCCTGGCAAAGGTCTTGAATGGGTGGCCACTATCTCCTACGACGG
 GTCTCAGAAATATTATGCGGATTTCAGTGAAGGGGCGGTTTACAATTTTACGAGACG
 AGTCAAAGAATACACTGTACCTCCAAATGAATTCAGTGAGAGCCGAGGATACCTGCA
 GTCTATCATTTGTGCAAGAGGGTCTCAGGCCACTACGAGGCCCTTTGATATATGGGG
 CCAAGGCACCTTTGGTAACCGTTAGTAGCGGAGGTGGAGGAAGCGGAGGCGGCGGTT
 CCGGAGGAGGTGGAAGTCAATCCGTTCTGACTCAGCCACCCTCCGTGAGTGCAGCG
 CCTGGACAGAAGGTACAAATATCATGTTCTGGCTCTTCAAGCAACATCGGAAACTG
 GTACGTGAGCTGGTACCAGCAGCTCCCCGGCACGGCGCCCAAGCTTCTGATATATG
 ACAACAACAAACGGCCCAAGTGAATCCCTGACAGATTTCAGTGGGTCTAAAAGTGGT
 ACAAGCGTACCCTGGGTATCACCGGATTGCAGACCGGAGATGAGGCGGACTATTA
 TTGCGGAACCTGGGACTCCAGCCTGAGCGCTCCCTGGGTTTTTCGGCGGAGGTACTA
 AGGTTACCGTCTTGGGAGGAGGCGGTTTCAAGTGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGG
 GGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGAC
 ATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGT
 GGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
 GGCAGGTTACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACCTCTGTACCTGCAGATGAA
 TAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATG
 GGTGGGTGCGCTATTGGGGGCAGGGAACCTTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGA
 GGAGTGGCGGAGGAGGCGAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACCTTTATGCTCAGCC
 GTCCCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATA
 CCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACCTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCT
 CCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATT
 TAGTGGCAGCAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTTCAGGCCG
 AAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGC
 GGAACTAAGCTGACAGTGTGGCAGCCGAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACAC
 ATGCCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGACCCCTCAGTCTTCCTCTTCC
 CCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTG
 GTGGTGTGAGTGTGAGCCACGAAGACCCGTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
 CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT
 ACCGGGTGGTCAAGCTCCTACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC
 CAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACACAGGTGTACGTGTACCCCCATCCCGGG
 ACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGAC
 CACCCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCCGTGAGCAAGCTCACCG
 TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
 GCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAG
 (SEQ ID NO: 82), сигнальная последовательность (1-57),
 NYA-2060 (61-798), линкер (799-813), C3E-7085 (814-
 1533), линкер (1534-1539), шарнир (1540-1584), CH2
 (1585-1914), CH3 (1915-2235)

100/226

ФИГ. 84

NYF-0061-HC2

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
 CGGTGAGGTACAGCTGGTGGAATCCGGTGGAGGCCCTGTGCAACGGGAGGCTCCC
 TGGACTCTCTTGCGCCGCATCTGGCTTTTCCATACGATCCTACGATATTCATTGG
 GTCCGACAAGCCCCGTGGCAAAGGTCTTGAATGGGTGGCCACTATCTCCTACGACGG
 GTCTCAGAAATATTATGCGGATTTCAGTGAAGGGGCGGTTTACAATTTTACGAGACG
 AGTCAAAGAATACACTGTACCTCCAAATGAATTCAGTGAGAGCCGAGGATACCTGCA
 GTCTATCATTTGTGCAAGAGGGTCTCAGGCCACTACGAGGCCCTTTGATATATGGGG
 CCAAGGCACCTTTGGTAACCGTTAGTAGCGGAGGTGGAGGAAGCGGAGGCGGCGGTT
 CCGGAGGAGGTGGAAGTCAATCCGTTCTGACTCAGCCACCCTCCGCCTCTGGCACC
 CCGGGCCAACGGGTACAAATATCATGTTCCTGGCTCTTCAAGCAACATCGGAAACTG
 GTACGTGAGCTGGTACCAGCAGCTCCCCGGCACGGCGCCCAAGCTTCTGATATATG
 ACAACAACAAACGGCCAGTGGAGTTCCTGACAGATTCAGTGGGTCTAAAAGTGGT
 ACAAGCGCTAGCCTGGCCATAAGTGGTCTGCAGAGTGAAGATGAGGCGGACTATTA
 TTGCGGAACCTGGGACTCCAGCCTGAGCGCTCCCTGGGTTTTTCGGCGGAGGTACTA
 AGCTGACCGTCTTGGGAGGAGGCGGTTTCAAGATGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGG
 GGCTTGGTGACGCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGAC
 ATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGT
 GGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
 GGCAGGTTACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACCTCTGTACCTGCAGATGAA
 TAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATG
 GGTGGTTCGCTATTGGGGGCAGGGAACCTTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGA
 GGAGTGGCGGAGGAGGCGAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACCTTTATGCTCAGCC
 GTCCCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATA
 CCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACCTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCT
 CCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATT
 TAGTGGCAGCAAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTTCAGGCCG
 AAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGC
 GGAACTAAGCTGACAGTGTGGCAGCCGAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACAC
 ATGCCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGACCCCTCAGTCTTCCCTCTTCC
 CCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTG
 GTGGTGTCACTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
 CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT
 ACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCAACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC
 CAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACACAGGTGTACGTGTACCCCCATCCCGGG
 ACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGAC
 CACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCCGTGAGCAAGCTCACCG
 TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
 GCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAG
 (SEQ ID NO: 83), сигнальная последовательность (1-57),
 NYA-2061 (61-798), линкер (799-813), СЗЕ-7085 (814-
 1533), линкер (1534-1539), шарнир (1540-1584), СН2
 (1585-1914), СН3 (1915-2235)

101/226

ФИГ. 85

HC1

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLEPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPISRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNNHYTEQSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 84), сигнальная последовательность (1-19), шарнир (20-29), CH2 (30-139), CH3 (140-246)

102/226

ФИГ. 86

NYF-0016-HC

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRSYDIHW
 VRLAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGLRVEDTA
 VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTMTVTSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
 PGQKVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
 TSATLGI TGLQTGDEADYYCGTWDSLSAPWVFGGGTKVTVLGGGGSEVQLVESGG
 GLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVK
 GRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWGQGLTVTVSSGGG
 GSGGGSGGGGSNFMLTQPSVSGVPGQRTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTA
 PKLLIYRDDKRPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAITGFGAEDEADYYCQSYSSGFIFGG
 GTKLTVLAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
 SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 85), сигнальная последовательность (1-19),
 NYA-1143 (21-266), линкер (267-271), C3E-7085 (272-
 511), линкер (512-513), шарнир (514-528), CH2 (529-
 638), CH3 (639-745)

103/226

ФИГ. 87

NYF-0019-HC2

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRSYDIHW
 VRLAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGLRVEDTA
 VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
 PGQKVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQRLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
 TSATLGI TGLQTGDEADYYCGTWDSLSAPWVFGGGTKVTVLGGGGSEVQLVESGG
 GLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVK
 GRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWGQGTTLTVSSGGG
 GSGGGSGGGGSNFMLTQPSVSGVPGQRTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTA
 PKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFAEDEADYYCQSYSSGFIFGG
 GTKLTVLAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
 SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 86), сигнальная последовательность (1-19),
 NYA-2143 (21-266), линкер (267-271), C3E-7085 (272-
 511), линкер (512-513), шарнир (514-528), CH2 (529-
 638), CH3 (639-745)

104/226

ФИГ. 88

NYF-0022-HC2

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRSYDIHW
 VRLAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGLRVEDTA
 VYHCARGSSGHYEAFDIWQGQTMVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
 PGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
 TSATLGI TGLQTGDEADYYCGTWDSLSAPWVFGGGTKVTVLGGGGSEVQLVESGG
 GLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVK
 GRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWGQGLTVTVSSGGG
 GSGGGSGGGGSNFMLTQPSVSGVPGQRTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTA
 PKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFGAEDEADYYCQSYSSGFIFGG
 GTKLTVLAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
 SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 87), сигнальная последовательность (1-19),
 NYA-1163 (21-266), линкер (267-271), C3E-7085 (272-
 511), линкер (512-513), шарнир (514-528), CH2 (529-
 638), CH3 (639-745)

105/226

ФИГ. 89

NYF-0023-HC2

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRSYDIHW
 VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGLRVEDTA
 VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTMTVTSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
 PGQKVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
 TSATLGI TGLQTGDEADYYCGTWDSLSAPWVFGGGTKVTVLGGGGSEVQLVESGG
 GLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVK
 GRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWGQGTTLTVSSGGG
 GSGGGSGGGGSNFMLTQPSVSGVPGQRTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTA
 PKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFGAEDEADYYCQSYSSGFIFGG
 GTKLTVLAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
 SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 88), сигнальная последовательность (1-19),
 NYA-2023 (21-266), линкер (267-271), C3E-7085 (272-
 511), линкер (512-513), шарнир (514-528), CH2 (529-
 638), CH3 (639-745)

106/226

ФИГ. 90

NYF-0027-HC2

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRSYDIHW
 VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGLRVEDTA
 VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
 PGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
 TSATLGI TGLQTGDEADYYCGSWDSSLSAPWVFGGGTKVTVLGGGGSEVQLVESGG
 GLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVK
 GRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWGQGTTLTVSSGGG
 GSGGGSGGGGSNFMLTQPSVSGVPGQRTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTA
 PKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFGAEDEADYYCQSYSSGFIFGG
 GTKLTVLAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
 SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 89), сигнальная последовательность (1-19),
 NYA-2027 (21-266), линкер (267-271), C3E-7085 (272-
 511), линкер (512-513), шарнир (514-528), CH2 (529-
 638), CH3 (639-745)

107/226

ФИГ. 91

NYF-0035-HC2

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRSYDIHW
VRLAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGLRVEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
PGQKVTISCSGSSSNIGNWKVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
TSATLGI TGLQTGDEADYYCGTWDSLSAPWVFGGGTKVTVLGGGGSEVQLVESGG
GLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVK
GRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWGQGTTLTVSSGGG
GSGGGSGGGGSNFMLTQPSSVSGVPGQRTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTA
PKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFGAEDEADYYCQSYSSGFIFGG
GTKLTVLAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 90), сигнальная последовательность (1-19),
NYA-2035 (21-266), линкер (267-271), C3E-7085 (272-
511), линкер (512-513), шарнир (514-528), CH2 (529-
638), CH3 (639-745)

108/226

ФИГ. 92

NYF-0044-HC2

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSIRSYDIHW
 VRLAPGKGLEWVATISYDGSQKYYADSVKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTA
 VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
 PGQKVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
 TSATLGI TGLQTGDEADYYCGTWDSLSAPWVFGGGTKVTVLGGGGSEVQLVESGG
 GLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVK
 GRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWGQGTTLVTVSSGGG
 GSGGGSGGGGSNFMLTQPSVSGVPGQRTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTA
 PKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFAEDEADYYCQSYSSGFIFGG
 GTKLTVLAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
 SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 91), сигнальная последовательность (1-19),
 NYA-2044 (21-266), линкер (267-271), C3E-7085 (272-
 511), линкер (512-513), шарнир (514-528), CH2 (529-
 638), CH3 (639-745)

109/226

ФИГ. 93

NYF-0045-HC2

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSIRSYDIHW
 VRLAPGKGLEWVATISYDGSQKYADSVKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTA
 VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGQSVLTQPPSASGT
 PGQRVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGVPDRFSGSKSG
 TSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDSLSAPWVFGGGTKLTVLGGGGSEVQLVESGG
 GLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVK
 GRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWGQGLTVTVSSGGG
 GSGGGSGGGGSGNFMLTQPSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTA
 PKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFAEDEADYYCQSYSSGFIFGG
 GTKLTVLAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
 SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 92), сигнальная последовательность (1-19),
 NYA-2045 (21-266), линкер (267-271), C3E-7085 (272-
 511), линкер (512-513), шарнир (514-528), CH2 (529-
 638), CH3 (639-745)

110/226

ФИГ. 94

NYF-0047-HC2

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSIRSYDMHW
 VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTA
 VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGQSVLTQPPSVSAA
 PGQKVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
 TSATLGI TGLQTGDEADYYCGTWDSLSAPWVFGGGTKVTVLGGGGSEVQLVESGG
 GLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVK
 GRFTISRENTQKTLYLQMNLSRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWGQGTTLVTVSSGGG
 GSGGGSGGGGSGNFMLTQPSVSGVPGQRTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTA
 PKLLIYRDDKRPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAITGFGAEDEADYYCQSYSSGFIFGG
 GTKLTVLAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
 SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 93), сигнальная последовательность (1-19),
 NYA-2047 (21-266), линкер (267-271), C3E-7085 (272-
 511), линкер (512-513), шарнир (514-528), CH2 (529-
 638), CH3 (639-745)

111/226

ФИГ. 95

NYF-0048-HC2

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSIRSYDMHW
 VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTA
 VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSASGT
 PGQRVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGVPDRFSGSKSG
 TSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDSLSAPWVFGGGTKLTVLGGGGSEVQLVESGG
 GLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVK
 GRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWGQGTTLVTVSSGGG
 GSGGGSGGGGSNFMLTQPSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTA
 PKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFAEDEADYYCQSYSSGFIFGG
 GTKLTVLAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
 SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 94), сигнальная последовательность (1-19),
 NYA-2048 (21-266), линкер (267-271), C3E-7085 (272-
 511), линкер (512-513), шарнир (514-528), CH2 (529-
 638), CH3 (639-745)

112/226

ФИГ. 96

NYF-0060-HC2

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSIRSYDIHW
 VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYYADSVKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTA
 VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSVSAA
 PGQKVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
 TSATLGI TGLQTGDEADYYCGTWDSLSAPWVFGGGTKVTVLGGGGSEVQLVESGG
 GLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVK
 GRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWGQGLTVTVSSGGG
 GSGGGSGGGGSGNFMLTQPSVSGVPGQRTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTA
 PKLLIYRDDKRPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAITGFGAEDEADYYCQSYSSGFIFGG
 GTKLTVLAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
 SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 95), сигнальная последовательность (1-19),
 NYA-2060 (21-266), линкер (267-271), C3E-7085 (272-
 511), линкер (512-513), шарнир (514-528), CH2 (529-
 638), CH3 (639-745)

113/226

ФИГ. 97

NYF-0061-HC2

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSIRSYDIHW
 VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYYADSVKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTA
 VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGQSVLTQPPSASGT
 PGQRVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGVPDRFSGSKSG
 TSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDSLSAPWVFGGGTKLTVLGGGGSEVQLVESGG
 GLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVK
 GRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWGQGLTVTVSSGGG
 GSGGGSGGGGSGNFMLTQPSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTA
 PKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFAEDEADYYCQSYSSGFIFGG
 GTKLTVLAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
 SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 96), сигнальная последовательность (1-19),
 NYA-2061 (21-266), линкер (267-271), C3E-7085 (272-
 511), линкер (512-513), шарнир (514-528), CH2 (529-
 638), CH3 (639-745)

114/226

ФИГ. 98

NYA-0001-Fab-HC1-k делеция

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
 CGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGA
 CACCTCCTGTTTCAGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGTTATGATATACACTGGGTC
 CGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGGAAG
 TCAGAAGTACTTTCGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACGAAT
 CGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGGCTGAGAGTTGAGGACACGGCTGTT
 TATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGGCCA
 AGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCCC
 TGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTC
 AAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACCGTGAGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAG
 CGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTCTGCAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCA
 GCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG
 AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA
 CAAACTCACACATGCCACCTTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGACCTCAG
 TCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAG
 GTCACATGCGTGGTGGTGTGAGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTG
 GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGT
 ACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTG
 AATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGA
 GAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCACAGGTGTACGTGCTGC
 CCCCATCCCGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGCTGTGCCTGGTCAA
 GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAA
 CAACTACCTGACCTGGCCTCCCGTGTGAGTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA
 GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCC
 GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC
 CGGC

(SEQ ID NO: 97), сигнальная последовательность (1-57),
 NYA-0001 VH (58-417), CH1 (418-711), шарнир (712-756),
 CH2 (757-1086), CH3 (1087-1404)

115/226

ФИГ. 99

NYA-0001-LC

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGCGTA
CGGCCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGG
TCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGG
TACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATTTATGACAATAATAAGCG
ACCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCC
TGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGG
GATAGCAGCCTGAGTGCCCCCTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTCACCGTCCT
AGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCTAGCGTGACCCGTGTTCCCTCCTTCCAGCGAGGAGC
TTCAAGCTAACAAGGCCACCCGGTGTGTCTTATCTCTGACTTCTACCTGGCGCT
GTGACCGTGGCCTGGAAGGCTGACAGCTCCCCTGTGAAGCCGGAGTGGAGACCAC
CACACCTAGCAAGCAGTCTAACAACAAGTACGCTGCCAGCTCCTACCTGAGCCTTA
CCCCTGAGCAGTGGAAGTCTCACAGAAGCTACTCCTGTCAAGTGACCCACGAGGGC
AGCACCGTGGAGAAGACCGTGGCTCCTACCGAGTGTTC

(SEQ ID NO: 98), сигнальная последовательность (1-60),
NYA-0001_VL (61-393), CL (394-711)

116/226

ФИГ. 100

NYA-0001-Fab-HC1-k делеция

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRSYDIHWV
 RQAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGLRVEDTAV
 YHCARGSSGHYEAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
 KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
 NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
 VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPISRDELTKNQVSLCLVK
 GFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPG

(SEQ ID NO: 99), сигнальная последовательность (1-19),
 NYA-0001_VH (20-139), CH1 (140-237), шарнир (238-252),
 CH2 (253-362), CH3 (363-468)

117/226

ФИГ. 101

NYA-0001-LC

MVLQTQVFISLLLWISGAYGQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSW
YQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTW
DSSLSAPWVFGGGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGA
VTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG
STVEKTVAPTECS

(SEQ ID NO: 100), сигнальная последовательность (1-
20), NYA-0001_VL (21-131), CL (132-237)

118/226

ФИГ. 102

NYA-1143-Fab-HC1-k делеция

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
 CGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGA
 CACCTCCTGTTTCAGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGCTATGATATACACTGGGTC
 CGCCTGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGTGGCCACTATATCATATGATGGAAG
 TCAGAAGTACTTTCGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACGAAT
 CGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGGCTGAGAGTTGAGGACACGGCTGTT
 TATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGGCCA
 AGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCCC
 TGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTC
 AAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACCGTGAGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAG
 CGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTCTGCAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCA
 GCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG
 AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA
 CAAACTCACACATGCCACCTTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGACCTCAG
 TCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAG
 GTCACATGCGTGGTGGTGTGAGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTG
 GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGT
 ACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTG
 AATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGA
 GAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCACAGGTGTACGTGCTGC
 CCCCATCCCGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGCTGTGCCTGGTCAA
 GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAA
 CAACTACCTGACCTGGCCTCCCGTGTGAGTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA
 GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCC
 GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC
 CGGC

(SEQ ID NO: 101), сигнальная последовательность (1-
 57), NYA-1143 VH (58-417), CH1 (418-711), шарнир (712-
 756), CH2 (757-1086), CH3 (1087-1404)

119/226

ФИГ. 103

NYA-1143-LC

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGCGTA
CGGCCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGG
TCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATTGGTATGTATCCTGG
TACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATTTATGACAATAATAAGCG
ACCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCC
TGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGG
GATAGCAGCCTGAGTGCCCCCTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTCACCGTCCT
AGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCTTCCAGCGAGGAGC
TTCAAGCTAACAAGGCCACCTGGTGTGTCTTATCTCTGACTTCTACCTGGCGCT
GTGACCGTGGCCTGGAAGGCTGACAGCTCCCCTGTGAAGGCCGGAGTGGAGACCAC
CACACCTAGCAAGCAGTCTAACAACAAGTACGCTGCCAGCTCCTACCTGAGCCTTA
CCCCTGAGCAGTGGAAGTCTCACAGAAGCTACTCCTGTCAAGTGACCCACGAGGGC
AGCACCGTGGAGAAGACCGTGGCTCCTACCGAGTGTTC

(SEQ ID NO: 102), сигнальная последовательность (1-
60), NYA-1143_VL (61-393), CL (394-711)

120/226

ФИГ. 104

СЗЕ-7085-НС2-к делеция

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
 CGGAGAAGTGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGGGGCCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCC
 TGAGACTGAGTTGTGCCGCTCTGGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCTTGG
 ATCCGCCAGGCACCTGGAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGG
 CGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAGGGCAGGTTACAATTTCCCGCGAGA
 ACACACAGAAAACCTCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCT
 GTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATGGGTGGGTGCGCTATTGGGGGCAGGG
 AACCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGAGGCAGTGGGG
 GAGGCGGGTCAAACCTTTATGCTCACTCAGCCGTCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGC
 CAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATACCGGGAATATCGGGTCTAACTACGT
 GAACGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCTCCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACG
 ACAAAAAGACCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTAGTGGCAGCAAAAGCGGTACTTCC
 GCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTTCAGGCCGAAGATGAGGCAGACTACTATTGCCA
 GTCATATTCCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGCGGAACCTAAGCTGACAGTGTTGGCAG
 CCGAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACACATGCCCACCCTGCCAGCACCTGAA
 GCCGCAGGGGGACCCCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT
 GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGTGAGTGTGAGCCACGAAGACC
 CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA
 AAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCT
 CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAG
 CCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAA
 CCACAGGTGTACGTGTACCCCCATCCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAG
 CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA
 GCAATGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
 GGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGG
 CAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGA
 AGAGCCTCTCCCTGTCTCCC

(SEQ ID NO: 103), сигнальная последовательность (1-
 57), СЗЕ-7085 (61-780), линкер (781-786), шарнир (787-
 831), СН2 (832-1161), СН3 (1162-1479)

121/226

ФИГ. 105

NYA-1143-Fab-HC1-k делеция

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRSYDIHWV
RLAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGLRVEDTAV
YHCARGSSGHYEAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPISRDELTKNQVSLCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPG

(SEQ ID NO: 104), сигнальная последовательность (1-19), NYA-1143 VH (20-139), CH1 (140-237), шарнир (238-252), CH2 (253-362), CH3 (363-468)

122/226

ФИГ. 106

NYA-1143-LC

MVLQTQVFISLLLWISGAYGQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNWYVSW
YQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTW
DSSLSAPWVFGGGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGA
VTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG
STVEKTVAPTECS

(SEQ ID NO: 105), сигнальная последовательность (1-
20), NYA-1143_VL (21-131), CL (132-237)

MKHLWFFLLLVAAAPRWLSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYGMSW
 IRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTA
 VYYCTLDGRDGWVAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPSSVSGVPG
 QRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAPKLLIYRDDKRPSGVPPDRFSGSKSGTS
 ASLAITGFGQAEDADYYCQSYSSGFI FGGGTKLTVLAAEPKSSDKTHTCPPCPAPE
 AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
 KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKSKAKQPRE
 PQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
 GSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO: 106), сигнальная последовательность (1-
 19), C3E-7085 (21-260), линкер (261-262), шарнир (263-
 277), CH2 (278-387), CH3 (388-493)

124/226

ФИГ. 108

NYA-1143-HC1-k делеция

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
 CGGAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC
 TGACACCCCTCCTGTTTCAGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGCTATGATATACACTGG
 GTCCGCCCTGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGG
 AAGTCAGAAGTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACG
 AATCGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGTTGAGGACACGGCT
 GTTTATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGG
 CCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCA
 GCGGCGGTGGCGGGAGTCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC
 CCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATTG
 GTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG
 ACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
 ACGTCAGCCACCCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTA
 CTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGTGCCCCCTGGGTGTTGCGCGGAGGGACCA
 AGGTACACCGTCCCTAGCAGCCGAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACACATGCCCCA
 CCCTGCCCAGCACCTGAAGCCGCAGGGGGACCCCTCAGTCTTCTCTTCCCCCCTAAA
 ACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGT
 CAGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG
 GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGT
 GGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGT
 GCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
 AAAGGCCAGCCCCGGGAACACAGGTGTACGTGCTGCCCCCATCCCCGGGACGAGCT
 GACCAAGAACCAGGTGAGCCTGCTGTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACA
 TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACCTGACCTGGCCT
 CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTACCGTGGACAA
 GAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC
 ACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGC

(SEQ ID NO: 107), сигнальная последовательность (1-
 57), NYA-1143 (61-798), линкер (799-800), шарнир (801-
 849), CH2 (850-1179), CH3 (1180-1497)

125/226

ФИГ. 109

NYA-1143-HC1-k делеция

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRSYDIHW
VRLAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGLRVEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTMTVTSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGQSVLTQPPSVSAA
PGQKVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
TSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKVTVLAAEPKSSDKTHTCP
PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYVLPISRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWNP
PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
(SEQ ID NO: 108), сигнальная последовательность (1-
19), NYA-1143 (21-266), линкер (267-268), шарнир (269-
283), CH2 (284-393), CH3 (394-499)

126/226

ФИГ. 110

СЗЕ-7085-NYA-1154-Fab-НC2-к делеция

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
 CGGAGAAAGTGCAGCTGGTGGAAATCCGGGGGGGGCCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCC
 TGAGACTGAGTTGTGCCGCTCTGGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCTTGG
 ATCCGCCAGGCACCTGGAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGG
 CGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAGGGCAGGTTACAATTTCCCGCGAGA
 ACACACAGAAAACCTCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCT
 GTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATGGGTGGGTGCGCTATTGGGGGCAGGG
 AACCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGAGGCAGTGGGG
 GAGGCGGGTCAAACCTTTATGCTCACTCAGCCGTCCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGC
 CAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATACCGGGAATATCGGGTCTAACTACGT
 GAACTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCTCCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACG
 ACAAAGACCTCAGGGGTCCCTGACCGATTTAGTGGCAGCAAAAGCGGTACTTCC
 GCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTTCAGGCCGAAGATGAGGCAGACTACTATTGCCA
 GTCATATTCCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGCGGAACCTAAGCTGACAGTGTTGGGGG
 GAGGCGGTTCAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGG
 AGGTCCCTGACACCCCTCCTGTTTCAGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGTTATGATAT
 GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCAT
 ATGATGGAAGTCAGAAGTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTC
 AGAGACGAATCGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGTTGAGGA
 CACGGCCGTTTATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTAATCATTATGAGGCTTTTGATA
 TCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGC
 GTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCCGCTGGG
 CTGCCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACCGTGAGCTGGAACTCAGGCG
 CCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCTGTCCTGCAGTCTCAGGACTCTAC
 TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT
 CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCA
 AATCTTGTGACAAAACCTACACATGCCACCCCTGCCAGCACCTGAAGCCGCAGGG
 GGACCCCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCG
 GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGTGTCAGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCA
 AGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGG
 GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTTGACCA
 GGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAG
 CCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCACAGGTG
 TACGTGTACCCCCCATCCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTG
 CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCC
 AGCCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
 GCCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTT
 CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCT
 CCTGTCTCCCGC

(SEQ ID NO: 109), сигнальная последовательность (1-
 57), СЗЕ-7085 (61-780), линкер (781-795), NYA-1154-VH
 (796-1155), СН1(1156-1470), шарнир (1471-1500), СН2
 (1501-1830), СН3(1831-2142)

127/226
ФИГ. 111

NYA-1154-LC

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGCGTA
CGGCCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGG
TCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGG
TACCAGCGCTCCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATTTATGACAATAATAAGCG
ACCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCC
TGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTACTACTGCGGAGCATGG
GATAGCAGCCTGAGTGCCCCCTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTCACCGTCCT
AGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCTTCCAGCGAGGAGC
TTCAAGCTAACAAGGCCACCTGGTGTGTCTTATCTCTGACTTCTACCTTGGCGCT
GTGACCGTGGCCTGGAAGGCTGACAGCTCCCCTGTGAAGCCGGAGTGGAGACCAC
CACACCTAGCAAGCAGTCTAACAACAAGTACGCTGCCAGCTCCTACCTGAGCCTTA
CCCCTGAGCAGTGGAAGTCTCACAGAAGCTACTCCTGTCAAGTGACCCACGAGGGC
AGCACCGTGGAGAAGACCGTGGCTCCTACCGAGTGTTC

(SEQ ID NO: 110), сигнальная последовательность (1-
60), NYA-1154_VL (61-393), CL (394-711)

128/226
ФИГ. 112

ОАА-НС1-к делеция

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGACAAAACCTCACACATGCCCACCCTGCCCAGCACCTGAAGCCGCAGGGGGACCCT
CAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGTCAAGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA
CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGC
AGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCCTACCGTCTTGCACCAGGACTGG
CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCAT
CGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCACAGGTGTACGTGC
TGCCCCCATCCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGCTGTGCCTGGTC
AAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGA
GAACAACCTACCTGACCTGGCCTCCCGTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCT
ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTC
TCCCGGC

(SEQ ID NO: 111), сигнальная последовательность (1-57), шарнир (58-87), СН2 (88-417), СН3 (418-735)

129/226
ФИГ. 113

C3E-7085-NYA-1154-Fab-HC2-к делеция
 MKHLWFFLLLVAAAPRWLSGVEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSW
 IRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPD SVKGRFTISRNTQKTLTYLQMNSLRAEDTA
 VYYCTLDGRDGWVAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSNFMILTQPSVSVGPVG
 QRVITISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAPKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTS
 ASLAITGFGQAEDADYYCQSYSSGFI FGGGTKLTVLGGGGSEVQLVESGGGVVQPG
 RSLTPSCSASGFSIRSYDMHWVRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIF
 RDESENMYVLQMSGLRVEDTAVYHCARGSSNHYEAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPS
 VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
 SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG
 GPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVTVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
 EEQYNSTYRVVSVLTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV
 YVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLSLSDGSF
 ALVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MNEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO: 112), сигнальная последовательность (1-
 19), C3E-7085 (21-260), линкер (261-265), NYA-1154-VH
 (266-385), CH1 (386-490), шарнир (491-500), CH2 (501-
 610), CH3 (611-714)

130/226
ФИГ. 114

NYA-1154-LC
MVLQTQVFISLLLWISGAYGQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSW
YQRLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGAW
DSSLSAPWVFGGGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGA
VTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG
STVEKTVAPTECS
(SEQ ID NO: 113), сигнальная последовательность (1-
20), NYA-1154_VL (21-131), CL (132-237)

131/226
ФИГ. 115

ОАА-НС1-к делеция

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLEPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPISRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

(SEQ ID NO: 114), сигнальная последовательность (1-19), шарнир (20-29), CH2 (30-139), CH3 (140-245)

132/226
ФИГ. 116

NYF-0010-НС2-к делеция

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC
TGACACCCCTCCTGTTACAGCTCTGGATTCTCCATCCGTAGTTATGATATGCACTGG
GTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGG
AAGTCAGAACTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACG
AATCGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGCCCTGAGAGTTGAGGACACGGCC
GTTTATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTAATCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGG
CCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCA
GCGGGCGTGGCGGGAGTCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC
CCAGGACAGAAGGTCAACATCTCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA
TTATGTATCCTGGTACCAGCGGCTCCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATTTATG
ACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
ACGTCAGCACCCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTACTA
CTGCGGAGCATGGGATAGCAGCCTGAGTGCCCTTGGGTGTTGCGCGAGGGACCA
AGGTCAACCGTCCTAGGGGGAGGCGGTTTCAGAAGTCAGCTGGTGGAATCCGGGGGG
GGCCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGAC
ATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGT
GGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
GGCAGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACCTCTGTACCTGCAGATGAA
TAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATG
GGTGGGTGCGCTATTGGGGGCAGGGAACCCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGA
GGATCTGGCGGAGGAGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACCTTTATGCTCACTCAGCC
GTCCCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATA
CCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACCTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCT
CCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATT
TAGTGGCAGCAAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTTCAGGCCG
AAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGC
GGAAC TAAGCTGACAGTGTGGCAGCCGAGCCCAAATCTTCTGACAAAAC TCACAC
ATGCCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGCAGGGGGACCCTCAGTCTTCCTCTTCC
CCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTG
GTGGTGTCACTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT
ACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC
CAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACACAGGTGTACGTGTACCCCCATCCCGGG
ACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAACAAC TACAAGAC
CACCCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCCGTGAGCAAGTCAACCG
TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
GCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCCGGC

(SEQ ID NO: 115), сигнальная последовательность (1-57), NYA-1154(61-798), линкер (799-813), СЗЕ-7085 (814-1533), линкер (1534-1539), шарнир (1540-1584), CH2 (1585-1914), CH3 (1915-2232)

133/226
ФИГ. 117

NYF-0004-НС2-к делеция

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGAGAAAGTGCAGCTGGTGGAAATCCGGGGGGGGCCTGGTGCAGCTGGGGGGAGCC
TGAGACTGAGTTGTGCCGCTCTGGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCTTGG
ATCCGCCAGGCACCTGGAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGCATCACTAGGTCGGG
CGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAGGGCAGGTTACAAATTTCCCGCGAGA
ACACACAGAAAACTCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCT
GTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATGGGTGGGTGCGCTATTGGGGGCAGGG
AACCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGAGGCAGTGGGG
GAGGCGGGTCAAACCTTTATGCTCACTCAGCCGTCCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGC
CAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATACCGGGAATATCGGGTCTAACTACGT
GAACTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCTCCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACG
ACAAAAGACCTCAGGGGTCCCTGACCGATTTAGTGGCAGCAAAAGCGGTACTTCC
GCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTTCAGGCCGAAGATGAGGCAGACTACTATTGCCA
GTCATATTCCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGCGGAACCTAAGCTGACAGTGTGGGGG
GAGGCGGTTCAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGG
AGGTCCCTGACACCCCTCCTGTTTCAGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGTTATGATAT
GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCAT
ATGATGGAAGTCAGAAGTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTC
AGAGACGAATCGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGTTGAGGA
CACGGCCGTTTATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTAATCATTATGAGGCTTTTGATA
TCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGCGGA
GGTGGCAGCGCGGTGGCGGGAGTCAGTCTGTGTTGACGAGCCGCCCTCAGTGTC
TGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTG
GGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCGGCTCCAGGAACAGCCCCCAAACCTCCTC
ATTTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAA
GTCTGGCACGTCAGCCACCCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCG
ATTACTACTGCGGAGCATGGGATAGCAGCCTGAGTGCCCCCTGGGTGTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTACCCGTCCTAGCAGCCGAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACAC
ATGCCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGCAGGGGGACCCTCAGTCTTCCTCTTCC
CCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTG
GTGGTGTCAGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT
ACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC
CAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACACAGGTGTACGTGTACCCCCATCCCGGG
ACGAGCTGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGAC
CACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCCGTGAGCAAGCTCACCG
TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
GCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCCGG

(SEQ ID NO: 116), сигнальная последовательность
(1-57), СЗЕ-7085 (61-780), линкер (781-795), NYA-
1154(796-1533), линкер (1534-1539), шарнир (1540-
1584), СН2 (1585-1914), СН3 (1915-2232)

134/226
ФИГ. 118

NYF-0011-НС2-к делеция

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC
TGACACCCCTCCTGTTACAGCTCTGGATTCTCCATCCGTAGCTATGATATACACTGG
GTCCGCCTGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGG
AAGTCAGAAGTACTTTCGCACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACG
AATCGGAGAACATGGTGATCTGCAAATGAGCGCCCTGAGAGTTGAGGACACGGCT
GTTTATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGG
CCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCA
GCGGCGGTGGCGGGAGTCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC
CCAGGACAGAAGGTCAACATCTCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATTG
GTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATTTATG
ACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
ACGTACGCCACCCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTA
CTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGTGCCCTTGGGTGTTGCGCGAGGGACCA
AGGTACCCGTCCCTAGGGGGAGGCGGTTTCAGAAGTCAGCTGGTGGAATCCGGGGGG
GGCCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGAC
ATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGT
GGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
GGCAGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACCTCTGTACCTGCAGATGAA
TAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATG
GGTGGGTGCGCTATTGGGGGCAGGGAACCCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGA
GGATCTGGCGGAGGAGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACCTTTATGCTCACTCAGCC
GTCCCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATA
CCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACCTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCT
CCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATT
TAGTGGCAGCAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTTCAGGCCG
AAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGC
GGAACTAAGCTGACAGTGTGGCAGCCGAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACAC
ATGCCCACCCTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGACCCCTCAGTCTTCCCTCTTCC
CCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTG
GTGGTGTCACTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT
ACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC
CAAAGCCAAAGGCCAGCCCGGGAACACAGGTGTACGTGTACCCCCATCCCGGG
ACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGAC
CACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCCGTGAGCAAGTCAACCG
TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
GCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCCGGC

(SEQ ID NO: 117), сигнальная последовательность (1-57), NYA-1143 (61-798), линкер (799-813), СЗЕ-7085 (814-1533), линкер (1534-1539), шарнир (1540-1584), CH2 (1585-1914), CH3 (1915-2232)

135/226
ФИГ. 119

NYF-0010-HC2-k делеция

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRS YDMHW
VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGRLVEDTA
VYHCARGSSNHYEAFDIWGQGTMTVTSSGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSVSAA
PGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQRLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
TSATLGI TGLQTGDEADYYCGAWDSSLSAPWVFGGGTKVTVLGGGGSEVQLVESGG
GLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVK
GRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWGQGTTLVTVSSGGG
GSGGGSGGGGSGNFMLTQPSSVSGVPGQRTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTA
PKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFGAEDEADYYCQSYSSGFIFGG
GTKLTVLAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG

(SEQ ID NO: 118), сигнальная последовательность (1-19), NYA-1154 (21-266), линкер (267-271), C3E-7085 (272-511), линкер (512-513), шарнир (514-528), CH2 (529-638), CH3 (639-744)

136/226
ФИГ. 120

NYF-0004-HC2-k делеция
MKHLWFFLLLVAAPRWLSGVEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSW
IRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMSNLRAEDTA
VYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSNFMFLTPSSSVSGVPG
QRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAPKLLIYRDDKRPSPVDRFSGSKSGTS
ASLAI TGFQAEDADYCYQSYSSGFI FGGGTKLTVLGGGGSEVQLVESGGGVVQPG
RSLTPSCSASGFSIRSYDMHWVRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIF
RDESENMYVLQMSGLRVEDTAVYHCARGSSNHYEAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGG
GGSGGGGSQSVLTQPPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQRLPGTAPKLL
IYDNNKRPSPGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYCYGAWDSSLAPWVFCG
GTVKTVLAAEPKSSDKTHTCPCPAPEAAGGSPSVFLFPKPKD TLMISRTPEVTCTV
VTVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG
(SEQ ID NO: 119), сигнальная последовательность (1-
19), C3E-7085 (21-260), линкер (261-265), NYA-1154
(272-511), линкер (512-513), шарнир (514-528), CH2
(529-638), CH3 (639-744)

137/226
ФИГ. 121

NYF-0011-HC2-k делеция

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRSYDIHW
VRLAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGRLVEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
PGQKVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
TSATLGI TGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKVTVLGGGGSEVQLVESGG
GLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVK
GRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWGQGTTLTVSSGGG
GSGGGSGGGGSNFMLTQPSSVSGVPGQRTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTA
PKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFGAEDEADYYCQSYSSGFIFGG
GTKLTVLAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG

(SEQ ID NO: 120), сигнальная последовательность (1-19), NYA-1143 (21-266), линкер (267-271), C3E-7085 (272-511), линкер (512-513), шарнир (514-528), CH2 (529-638), CH3 (639-744)

138/226
ФИГ. 122

Точечный мутант NY-ESO пептид 1F
FLLMWITQC
(SEQ ID NO: 121)

139/226
ФИГ. 123

Точечный мутант NY-ESO пептид 2М
SMLMWITQC
(SEQ ID NO: 122)

140/226
ФИГ. 124

Точечный мутант NY-ESO пептид 3A
SLAMWITQC
(SEQ ID NO: 123)

141/226
ФИГ. 125

Точечный мутант NY-ESO пептид 4A
SLLAWITQC
(SEQ ID NO: 124)

142/226
ФИГ. 126

Точечный мутант NY-ESO пептид 5A
SLLMAITQC
(SEQ ID NO: 125)

143/226
ФИГ. 127

Точечный мутант NY-ESO пептид 6L
SLIMWLTQC
(SEQ ID NO: 126)

144/226
ФИГ. 128

Точечный мутант NY-ESO пептид 7F
SLLMWIFQC
(SEQ ID NO: 127)

145/226
ФИГ. 129

Точечный мутант NY-ESO пептид 8A
SLLMWITAC
(SEQ ID NO: 128)

146/226
ФИГ. 130

Точечный мутант NY-ESO пептид 9A
SLLMWITQA
(SEQ ID NO: 129)

147/226
ФИГ. 131

gp100 Пептид
IMDQVPFSV
(SEQ ID NO: 130)

148/226
ФИГ. 132

Гомологичный пептид DOLPP1
SQFMWFFSV
(SEQ ID NO: 131)

149/226
ФИГ. 133

Гомологичный пептид IL20RB
SLFMWFFYA
(SEQ ID NO: 132)

150/226
ФИГ. 134

Гомологичный пептид PRKD2
SLDMWSVG
(SEQ ID NO: 133)

151/226
ФИГ. 135

Гомологичный пептид CD163
SIPMWVDNV
(SEQ ID NO: 134)

152/226
ФИГ. 136

Гомологичный пептид P2RY8
SVAMWAVFL
(SEQ ID NO: 135)

153/226
ФИГ. 137

C3E-7034
GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITNSG
GRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQG
TLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSNFMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYV
NWYQQHEGSSPTTIIYRDDKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYF
CQSYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAHAHHHHH
(SEQ ID NO: 136), C3E-7034 (1-269), C3E-7034 scFv (2-
243), FLAG-His метка (244-269)

154/226
ФИГ. 138

C3E-7036

GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITNSG
GRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQG
TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPSSVSGVPGQRTISCTGNTGNIGSNIV
NWKQLPGTAPKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYCQ
SYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAHAHHHHHH

(SEQ ID NO: 137), C3E-7036 (1-267), C3E-7036 scFv (2-241), FLAG-His метка (242-267)

155/226
ФИГ. 139

C3E-7085

GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSG
GRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQG
TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPSSVSGVPGQRTISCTGNTGNIGSNYV
NWKQLPGTAPKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFAQEADYYCQ
SYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAHAHHHHH

(SEQ ID NO: 138), C3E-7085 (1-267), C3E-7085 scFv (2-241), FLAG-His метка (242-267)

156/226
ФИГ. 140

C3E-7088
GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSG
GRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQG
TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYV
NWYQQHEGSSPTTIIYRNDKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYF
CQSYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAHAHHHHH
(SEQ ID NO: 139), C3E-7088(1-269), C3E-7088 scFv (2-
243), FLAG-His метка (244-269)

157/226
ФИГ. 141

C3E-7093

GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITSSG
GRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQG
TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNIV
NWYQQHEGSSPTTIIYRNDKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYF
CQSYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAHAHHHHH
(SEQ ID NO: 140), C3E-7093 (1-269), C3E-7093 scFv (2-
243), FLAG-His метка (244-269)

158/226
ФИГ. 142

C3E-7085	тяжелая цепь CDRH1	GVTFNYYG
C3E-7085	тяжелая цепь CDRH2	ITRSGGRI
C3E-7085	тяжелая цепь CDRH3	TLDGRDGWVAY
C3E-7085	легкая цепь CDRL1	TGNIGSNY
C3E-7085	легкая цепь CDRL2	RDD
C3E-7085	легкая цепь CDRL3	QSYSSGFI

(SEQ ID NOs: 141 до 146)

159/226
ФИГ. 143

C3E-7078
GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSG
GRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQG
TLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSNFMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNIV
NWYQQHEGSSPTTIIYRDDKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYF
CQSYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAHAHHHHH
(SEQ ID NO: 147), C3E-7078(1-269), C3E-7078 scFv (2-
243), FLAG-His метка (244-269)

160/226
ФИГ. 144

NYF-0014-HC2

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGAGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC
TGACACCCCTCCTGTTTCAGCGTCTGGATTCTCCATCCGTAGTTATGATATACACTGG
GTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCCACTATATCATATGATGG
AAGTCAGAAGTACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTTCAGAGACG
AATCGGAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGTTGAGGACACGGCT
GTTTATCACTGTGCGAGAGGGAGTAGTGGTCATTATGAGGCTTTTGATATCTGGGG
CCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCA
GCGGCGGTGGCGGGAGTCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC
CCAGGACAGAAGGTCAACATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA
TTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCCAAACTCCTCATTTATG
ACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
ACGTCAGCCACCCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTA
CTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGTGCCCCCTTGGGTGTTGCGCGGAGGGACCA
AGGTCACCGTCTTAGGGGGAGGCGGTTTCAGAAGTCAGCTGGTGGAAATCCGGGGGG
GGCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCTCTGGGGTGAC
ATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCTGGAGT
GGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
GGCAGGTTTACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACCTCTGTACCTGCAGATGAA
TAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATG
GGTGGGTGCGCTATTGGGGGCAGGGAACCCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGA
GGATCTGGCGGAGGAGGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACCTTTATGCTCACTCAGCC
GTCTCTGTCTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATA
CCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCT
CCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATT
TAGTGGCAGCAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTTCAGGCCG
AAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGC
GGAACCTAAGCTGACAGTGTGGCAGCCGAGCCCAAACTCTTCTGACAAAACCTCACAC
ATGCCCACCCCTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGACCCCTCAGTCTTCCTCTTCC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTG
GTGGTGTCACTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT
ACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC
CAAAGCCAAAGCCAGCCCCGGGAACCAAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCCCGGG
ACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGAC
CACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCG
TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
GCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAG

(SEQ ID NO: 148), сигнальная последовательность (1-57), NYA-0001 (61-798), линкер (799-813), СЗЕ-7085 (814-1533), линкер (1534-1539), шарнир (1540-1584), CH2 (1585-1914), CH3 (1915-2235)

161/226
ФИГ. 145

NYF-0014-HC2

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRSYDIHW
VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGLRVEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTMTVTSSGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSVSAA
PGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
TSATLGI TGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKVTVLGGGGSEVQLVESGG
GLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVK
GRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWGQGTTLTVSSGGG
GSGGGSGGGGSGNFMLTQSSVSGVPGQRTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTA
PKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFGAEDEADYYCQSYSSGFIFGG
GTKLTVLAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 149), сигнальная последовательность (1-19), NYA-0001 (21-266), линкер (267-271), C3E-7085 (272-511), линкер (512-513), шарнир (514-528), CH2 (529-638), CH3 (639-745)

162/226
ФИГ. 146

NYF-0082-HC2

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGRSLTPSCSASGFSIRSYDIHW
VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYFADSVKGRFTIFRDESENMVYLQMSGLRVEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTMTVTSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
PGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQRLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
TSATLGI TGLQTGDEADYYCGSWDSSLSAPWVFGGGTKVTVLGGGGSEVQLVESGG
GLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVK
GRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWGQGTTLTVSSGGG
GSGGGSGGGGSNFMLTQPSSVSGVPGQRTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTA
PKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFGAEDEADYYCQSYSSGFI FGG
GTKLTVLAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 150), сигнальная последовательность (1-19), NYA-0082 (21-266), линкер (267-271), C3E-7085 (272-511), линкер (512-513), шарнир (514-528), CH2 (529-638), CH3 (639-745)

163/226
ФИГ. 147

АМИНОКИСЛОТНАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ CD3ε ЧЕЛОВЕКА
MQSGTHWRVLGLCLLSVGWVGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPOYPGSE
ILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYL
YLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLLVIYYWSKNRKAKAKPVTRGAGA
GGRQRGQNKERPPFVPNDYEPIRKGQRDLYSGLNQRR
(SEQ ID NO: 151: эталонная последовательность NCBI:
NP_000724.1)

164/226
ФИГ. 148

NYZ-0038-HC2

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGTGAGGTACAGCTGGTGGAATCCGGTGGAGGCCTTGTGCAACCGGGAGGCTCCC
TGCGACTCTCTTGCGCCGCATCTGGCTTTTCCATACGATCCTACGATATTCATTGG
GTCCGACAAGCCCCTGGAAGGTCTTGAATGGGTGCCACTATCTCCTACGACGG
GTCTCAGAAAATATTATGCGGATTCACTGAAGGGGCGGTTCACAATTTACGAGACG
AGTCAAAGAATACACTGTACCTCCAAATGAATCACTGAGAGCCGAGGATACTGCA
GTCTATCATTTGTCAAGAGGGTCTCAGGCCACTACGAGGCCTTTGATATATGGGG
CCAAGGCACCTTGGTAACCGTTAGTAGCGGAGGTGGAGGAAGCGGAGGCGGCGGT
CCGGAGGAGGTGGAAGTCAATCCGTTCTGACTAGCCACCCTCCGCCTCTGGCACC
CCGGGCCAACGGGTCACAATATCATGTTCTGGCTCTTCAAGCAACATCGGAAACTG
GTACGTGAGCTGGTACCAGCAGCTCCCCGGCACGGCGCCCAAGCTTCTGATATATG
ACAACAACAAACGGCCAGTGGAGTTCTTGACAGATTCACTGGGTCTAAAAGTGGT
ACAAGCGCTAGCCTGGCCATAAGTGGTCTGCAGAGTGAAGATGAGGCGGACTATTA
TTGCGGAACCTGGGACTCCAGCCTGAGCGCTCCCTGGGTTTTCGGCGGAGGTACTA
AGCTGACCGTCTTGGGAGGAGGCGGTTCAGAAGTGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGG
GGCCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCTCTGGGGTGAC
ATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCTGGAGT
GGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
GGCAGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACCTCTGTACCTGCAGATGAA
TAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGATG
GGTGGGTGCGCTATTGGGGGTGTGGAACCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGA
GGATCTGGCGGAGGAGGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACCTTTATGCTCACTCAGCC
GTCTCTGTCTTCTGGCGTACCTGGCCAAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATA
CCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACATGT
CCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCTCAGGGGTCCCTGACCGATT
TAGTGGCAGCAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTTCAGGCCG
AAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGC
GGAACCTAAGCTGACAGTGTGGCAGCCGAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACAC
ATGCCCACCTTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGACCCCTCAGTCTTCTCTTCC
CCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTG
GTGGTGTCACTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT
ACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCGACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC
CAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCAAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCCCGG
ACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGAC
CACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCG
TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
GCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAG
(SEQ ID NO: 152), сигнальная последовательность
(1-57), NYA-2061 (61-798), линкер (799-813), СЗЕ-
7096(814-1533), линкер (1534-1539), шарнир (1540-
1584), CH2 (1585-1914), CH3 (1915-2235)

165/226
ФИГ. 149

NYZ-0082-HC2

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGTGAGGTACAGCTGGTGGAATCCGGTGGAGGCCTTGTGCAACCGGGAGGCTCCC
TGCGACTCTCTTGCGCCGCATCTGGCTTTTCCATACGATCCTACGATATTCATTGG
GTCCGACAAGCCCCTGGAAGGTCTTGAATGGGTGCCACTATCTCCTACGACGG
GTCTCAGAAATATTATGCGGATTCAGTGAAGGGCGGTTCACAATTTACGAGACG
AGTCAAAGAATACACTGTACCTCCAAATGAATTCAGTGAAGCCGAGGATACCTGCA
GTCTATCATTTGTCAAGAGGGTCTCAGGCCACTACGAGGCCTTTGATATATGGGG
CCAAGGCACCTTGGTAACCGTTAGTAGCGGAGGTGGAGGAAGCGGAGGCGGCGGTT
CCGGAGGAGGTGGAAGTGGAGGAGGTGGATCTCAATCCGTTCTGACTCAGCCACCC
TCCGCCTCTGGCACCCCGGGCCAACGGGTACAATATCATGTTCTGGCTCTTCAAG
CAACATCGGAAACTGGTACGTGAGCTGGTACCAGCAGCTCCCCGGCACGGCGCCCA
AGCTTCTGATATATGACAACAACAACCGGCCAGTGGAGTTCTTGACAGATTCACT
GGGTCTAAAAGTGGTACAAGCGCTAGCCTGGCCATAAGTGGTCTGCAGAGTGAAGA
TGAGGCGGACTATTATTGCGGAACCTGGGACTCCAGCCTGAGCGCTCCCTGGGTTT
TCGGCGGAGGTACTAAGCTGACCGTCTTGGGAGGAGGCGGTTCAGAAGTGCAGCTG
GTGGAATCCGGGGGGGGCCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGC
CGCCTCTGGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTG
GAAAGGGCTTGGAGTGGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTAT
CCCGACAGCGTCAAGGGCAGGTTACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACCTCT
GTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACCTC
TGGACGGCAGGGATGGGTGGGTGCGCTATTGGGGGTGTGGAACCTTGGTACAGTC
AGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGAGGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACCT
TATGCTCACTCAGCCGTCTCTGTTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTA
GCTGTACGGGTAAATACCGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACCTGGTATCAGCAG
CTTCCAGGACATGTCCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCCTCAGG
GGTCCCTGACCGATTTAGTGGCAGCAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAA
CCGGCTTTTACGGCCGAAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCCAGCGGC
TTCATCTTCCGAGGCGGAACCTAAGCTGACAGTGTTGGCAGCCGAGCCCAAATCTTC
TGACAAAACCTCACACATGCCCACCTTGCCAGCACCTGAAGCCGCGAGGGGGACCCCT
CAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGTCACTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAA
CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGC
AGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCTGCACCAGGACTGG
CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCAT
CGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGCCAGCCCGGGAACCAAGGTGTACGTGT
ACCCCCCATCCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCCTGGTC
AAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGA
GAACAACACAAAGACACCCCTCCCGTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCG
TGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTC
TCCCGGCAAG

(SEQ ID NO: 153), сигнальная последовательность
(1-57), NYA-3061 (61-813), линкер (814-828), СЗЕ-
7096(829-1548), линкер (1549-1554), шарнир (1555-
1599), CH2 (1600-1929), CH3 (1930-2250)

166/226
ФИГ. 150

NYZ-0083-HC2

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGTGAGGTACAGCTGGTGGAATCCGGTGGAGGCCTTGTGCAACCGGGAGGCTCCC
TGCGACTCTCTTGCGCCGCATCTGGCTTTTCCATACGATCCTACGATATTCAATGG
GTCCGACAAGCCCCTGGAAGGTCTTGAATGGGTGCCACTATCTCCTACGACGG
GTCTCAGAAATATTATGCGGATTCAAGTGAAGGGCGGTTCACAATTTACGAGACG
AGTCAAAGAATACACTGTACCTCCAAATGAATTCACTGAGAGCCGAGGATACCTGCA
GTCTATCATTTGTCAAGAGGGTCTCAGGCCACTACGAGGCCTTTGATATATGGGG
CCAAGGCACCTTGGTAACCGTTAGTAGCGGAGGTGGAGGAAGCGGAGGCGGCGGTT
CCGGAGGAGGTGGAAGTGGAGGAGGTGGATCTCAATCCGTTCTGACTCAGCCACCC
TCCGCCTCTGGCACCCCGGGCCAACGGGTACAATATCATGTTCTGGCTCTTCAAG
CAACATCGGAACTGGTACGTGAGCTGGTACCAGCAGCTCCCCGGCACGGCGCCCA
AGCTTCTGATATATGACAACAACAACCGGCCAGTGGAGTTCTTGACAGATTCACT
GGGTCTAAAAGTGGTACAAGCGCTAGCCTGGCCATAAGTGGTCTGCAGAGTGAAGA
TGAGGCGGACTATTATTGCGGAACCTGGGACTCCAGCCTGAGCGCTCCCTGGGTTT
TCGGCGGAGGTACTAAGCTGACCGTCTTGGGAGGAGGCGGTTTCAAGTGCAGCTG
GTGGAATCCGGGGGGGGCCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGC
CGCCTCTGGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTG
GAAAGTGTCTGGAGTGGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTAT
CCCGACAGCGTCAAGGGCAGGTTTACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACCTT
GTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACCTC
TGGACGGCAGGGATGGGTGGGTGCGCTATTGGGGGCAGGGAACCCCTGGTGACAGTC
AGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGAGGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACCTT
TATGCTCACTCAGCCGTCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTA
GCTGTACGGGTAATACCGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACCTGGTATCAGCAG
CTTCCAGGACAGCTCCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCCTCAGG
GGTCCCTGACCGATTTAGTGGCAGCAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAA
CCGGCTTTTACGGCCGAAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCCAGCGGC
TTCATCTTCCGATGTGGAACCTAAGCTGACAGTGTGGCAGCCGAGCCCAAATCTTC
TGACAAAACCTCACACATGCCCACCCCTGCCAGCACCTGAAGCCGCAGGGGGACCCCT
CAGTCTTCCCTCTTCCCCCCTAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGTCAAGTGAAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAA
CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGC
AGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCTGCACCAGGACTGG
CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCAT
CGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGCCAGCCCGGGGAACCAAGGTGTACGTGT
ACCCCCCATCCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCCTGGTC
AAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGA
GAACAACCTACAAGACCACCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCG
TGAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTC
TCCCGGCAAG

(SEQ ID NO: 154), сигнальная последовательность
(1-57), NYA-3061 (61-813), линкер (814-828), СЗЕ-
7097(829-1548), линкер (1549-1554), шарнир (1555-
1599), CH2 (1600-1929), CH3 (1930-2250)

167/226
ФИГ. 151

NYZ-0038-HC2

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSIRSYDIHW
VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYYADSVKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQSVLTQPPSASGT
PGQRVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGVPDRFSGSKSG
TSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKLTVLGGGGSEVQLVESGG
GLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVK
GRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWGCGLTVTVSSGGG
SGGGGGSGGGGSNFMLTQSSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTC
PKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFAEDEADYYCQSYSSGFIFGG
GTKLTVLAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 155), сигнальная последовательность (1-19), NYA-2061 (21-266), линкер (267-271), C3E-7096 (272-511), линкер (512-513), шарнир (514-528), CH2 (529-638), CH3 (639-745)

168/226
ФИГ. 152

NYZ-0082-HC2

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSIRSYDIHW
VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYYADSVKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSQSVLTQPP
SASGTPGQRTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGVPDRFS
GSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKLTVLGGGGSEVQL
VESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYY
PDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWGCGLTVTV
SSGGGSGGGSGGGSGGNFMLTQPSSVSGVPGQRTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQ
LPGTCPKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFAQEADYQCQSYSSG
FIFGGGKLTVLAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVTVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 156), сигнальная последовательность (1-19), NYA-3061 (21-271), линкер (272-276), C3E-7096 (277-516), линкер (517-518), шарнир (519-533), CH2 (534-643), CH3 (644-750)

169/226
ФИГ. 153

NYZ-0083-HC2
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSIRSYDIHW
VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYYADSVKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGQSVLTQPP
SASGTPGQRTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGVPDRFS
GSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTCLTVLGGGGSEVQL
VESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKCLEWVASITRSGGRIYY
PDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWGQGTTLVTV
SSGGGGSGGGSGGGGSNFMLTQPSSVSGVPGQRTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQ
LPGTAPKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFAQEADYYCQSYSSG
FIFGCGTKLTVLAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 157), сигнальная последовательность (1-
19), NYA-3061 (21-271), линкер (272-276), C3E-7097
(277-516), линкер (517-518), шарнир (519-533), CH2
(534-643), CH3 (644-750)

170/226
ФИГ. 154

NYZ-1010-HC2

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGTGAGGTACAGCTGGTGGAATCCGGTGGAGGCCTTGTGCAACCGGGAGGCTCCC
TGCGACTCTCTTGCGCCGCATCTGGCTTTTCCATACGATCCTACGATATTCAATTGG
GTCCGACAAGCCCCTGGAAGGTCTTGAATGGGTGCCACTATCTCCTACGACGG
GTCTCAGAAAATATTATGCGGATTCAAGTGAAGGGCGGTTCACAATTTACGAGACG
AGTCAAAGAATACACTGTACCTCCAAATGAATCACTGAGAGCCGAGGATACTGCA
GTCTATCATTTGTCAAGAGGGTCTCAGGCCACTACGAGGCCTTTGATATATGGGG
CCAAGGCACCTTGGTAACCGTTAGTAGCGGAGGTGGAGGAAGCGGAGGCGGCGGTT
CCGGAGGAGGTGGAAGTGGAGGAGGTGGATCTCAATCCGTTCTGACTCAGCCACCC
TCCGCCCTTGGCACCCCGGGCCAACGGGTACAATATCATGTTCTGGCTCTTCAAG
CAACATCGGAACTGGTACGTGAGCTGGTACCAGCAGCTCCCCGGCACGGCGCCCA
AGCTTCTGATATATGACAACAACAACCGGCCAGTGGAGTTCTTGACAGATTCACT
GGGTCTAAAAGTGGTACAAGCGCTAGCCTGGCCATAAGTGGTCTGCAGAGTGAAGA
TGAGGCGGACTATTATTGCGGAACCTGGGACTCCAGCCTGAGCGCTCCCTGGGTTT
TCGGCGGAGGTACTAAGCTGACCGTCTTGGGAGGAGGCGGTTTCAAGTGCAGCTG
GTGGAATCCGGGGGGGGCCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGC
CGCCTCTGGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTG
GAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGCATCACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTAT
CCCCACAGCGTCAAGGGCAGGTTTACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACCTT
GTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACCTC
TGGACGGCAGGGATGGGTGGGTGCGCTATTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTGACAGTC
AGCTCCGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAG
CACCTCTGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC
CCGTGACCGTGAGCTGGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGACACCTTCCCC
GCTGTCTGCAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC
CAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACA
CCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCCAAGTCTTGCACAAAACCTCACACATGCCCA
CCCTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGACCCCTCAGTCTTCTCTTCCCCCCTAAA
ACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGTGT
CAGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG
GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGT
GGTCAGCGTCTCACTGTCTTGACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGT
GCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCC
AAAGGCCAGCCCCGGGAACCAAGGTGTACGTGTACCCCCCATCCCGGGACGAGCT
GACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACA
TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCT
CCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCGCCCTCGTGAGCAAGCTCACCCTGGACAA
GAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC
ACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAG

(SEQ ID NO: 158), сигнальная последовательность (1-57), NYA-3061 (61-813), линкер (814-828), C3E-7085-VH (829-1182), CH1 (1183-1476), шарнир (1477-1521), CH2 (1522-1851), CH3 (1831-2172)

171/226
ФИГ. 155

C3E-7085-LC

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGCGTA
CGGCAACTTTATGCTCACTCAGCCGTCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGG
TGACCATTAGCTGTACGGGTAATACCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACCTGG
TATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCTCCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAG
ACCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTTAGTGGCAGCAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCC
TGGCGATAACCGGCTTTTCAGGCCGAAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATAT
TCCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGCGGAACAAAGCTGACAGTGCTGGGCCAGCCTAA
GGCTGCCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCTTCCAGCGAGGAGCTTCAAGCTAACA
AGGCCACCCTGGTGTGTCTTATCTCTGACTTCTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCC
TGGAAGGCTGACAGCTCCCTGTGAAGGCCGGAGTGGAGACCACCACACCTAGCAA
GCAGTCTAACAACAAGTACGCTGCCAGCTCCTACCTGAGCCTTACCCCTGAGCAGT
GGAAGTCTCACAGAAGCTACTCCTGTCAAGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAG
AAGACCGTGGCTCCTACCGAGTGTTCC

(SEQ ID NO: 159), сигнальная последовательность (1-
60), C3E-7085_VL (61-381), CL (382-699)

172/226
ФИГ. 156

NYZ-1010-HC2

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSIRSYDIHW
VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYYADSVKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGQSVLTQPP
SASGTPGQRTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGVPDRFS
GSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKLTVLGGGGSEVQL
VESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYY
PDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWGQGTTLVTV
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVTVFPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCP
PCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTVSVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 160), сигнальная последовательность (1-
19), NYA-3061 (21-271), линкер (272-276), C3E-7085-VH
(277-394), CH1 (395-492), шарнир (493-507), CH2 (508-
617), CH3 (618-724)

173/226
ФИГ. 157

C3E-7085-LC
MVLQTQVFISLLLWISGAYGNFMLTQPSSVSGVPGQRVTI SCTGNTGNIGSNYVNW
YQQLPGTAPKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYCQSY
SSGFIFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA
WKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE
KTVAPTECS
(SEQ ID NO: 161), сигнальная последовательность (1-
20), C3E-7085_VL (21-127), CL (128-233)

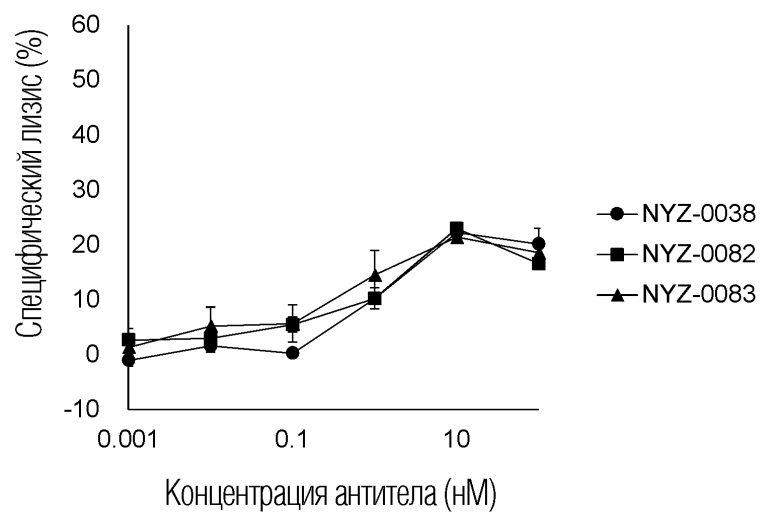
174/226
ФИГ. 158А

Антитело	Вещество, добавленное к T2											
	Раствор. DMCO	Пептид NY-ESO	1F	2M	3A	4A	5A	6L	7F	8A	9A	gp100
NYZ-0038	<u>1.02</u>	57.13	<u>0.66</u>	45.71	29.72	<u>1.39</u>	<u>1.13</u>	47.00	<u>5.56</u>	<u>19.15</u>	58.37	<u>0.37</u>
NYZ-0082	<u>1.02</u>	54.49	<u>0.79</u>	41.13	<u>27.09</u>	<u>2.26</u>	<u>1.74</u>	45.35	<u>10.08</u>	<u>19.93</u>	58.10	<u>0.36</u>
NYZ-0083	<u>1.01</u>	53.60	<u>0.96</u>	41.34	28.94	<u>3.05</u>	<u>2.15</u>	45.85	<u>12.76</u>	<u>22.46</u>	56.72	<u>0.34</u>
NYZ-1010	<u>1.15</u>	43.32	<u>0.86</u>	39.52	<u>21.30</u>	<u>1.05</u>	<u>1.02</u>	37.59	<u>3.86</u>	<u>17.38</u>	51.90	<u>0.53</u>

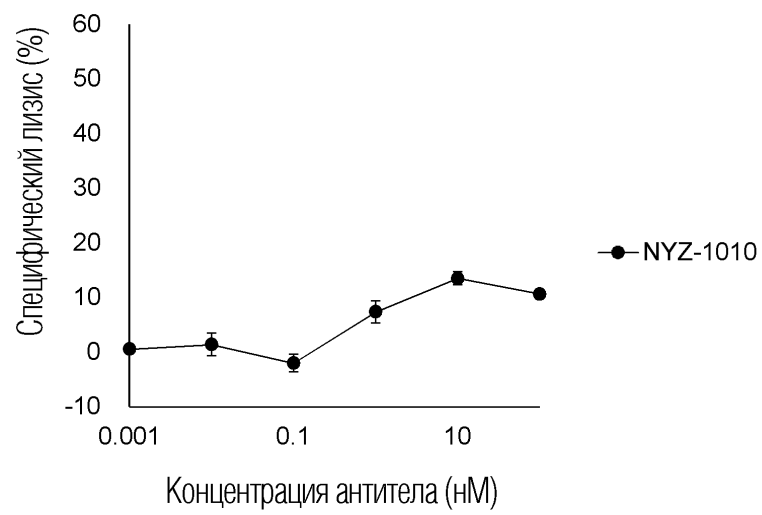
175/226
ФИГ. 158В

Антитело	Вещество, добавленное к T2							
	Раствор. DMCO	Пептид NY-ESO	DOLPP1	IL20RB	PRKD2	CD163	P2RY8	gp100
NYZ-0038	1.07	<u>51.65</u>	0.71	0.70	0.41	0.66	0.89	0.44
NYZ-0082	1.11	<u>47.54</u>	0.69	0.69	0.40	0.62	0.87	0.42
NYZ-0083	1.01	<u>47.17</u>	0.63	0.62	0.37	0.55	0.76	0.38
NYZ-1010	1.19	<u>44.35</u>	0.70	0.88	0.54	0.67	0.95	0.54

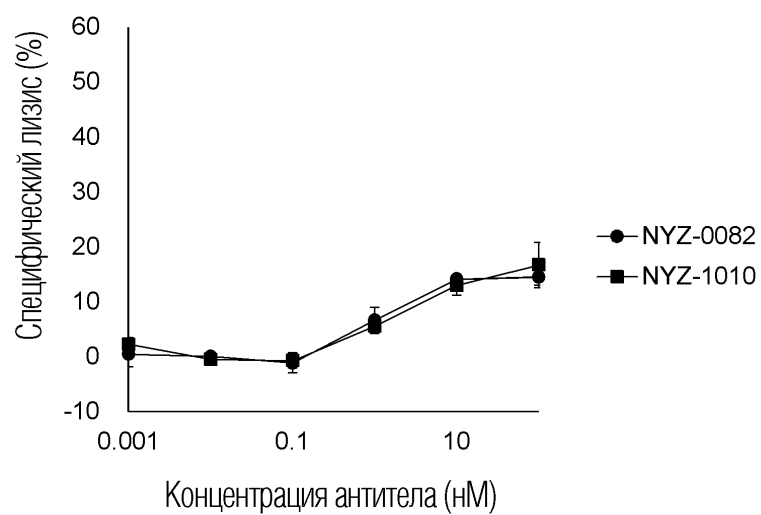
176/226
ФИГ. 159А

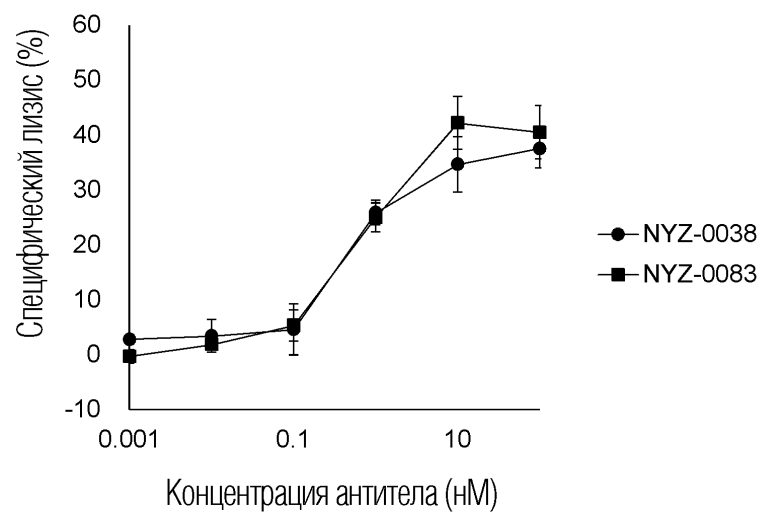


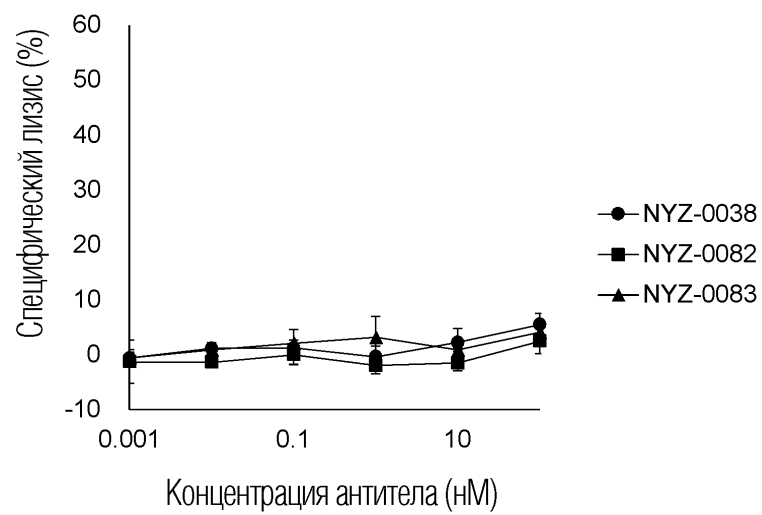
177/226
ФИГ. 159В



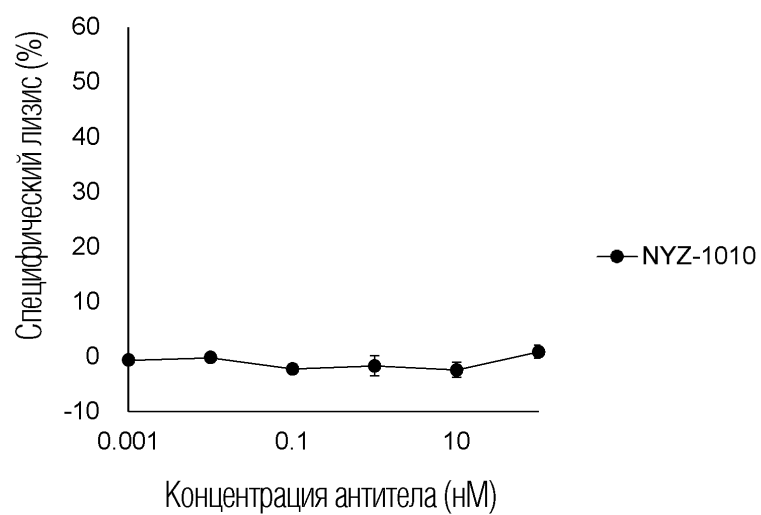
178/226
ФИГ. 159С



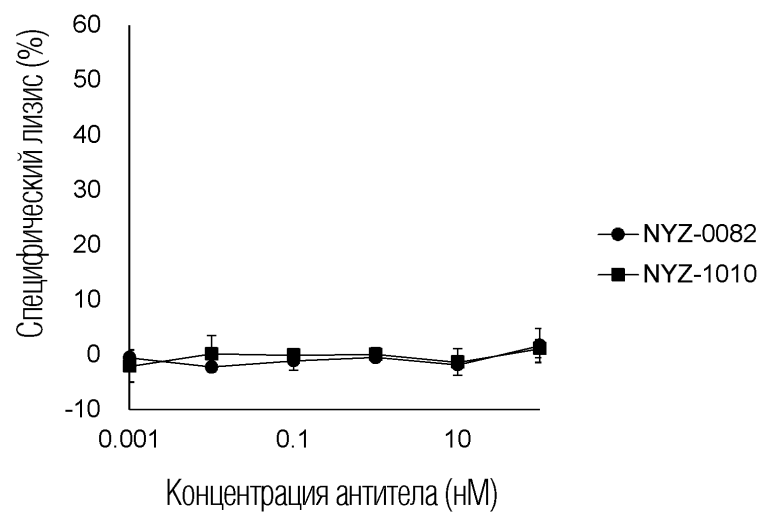
179/226
ФИГ. 159D

180/226
ФИГ. 159Е

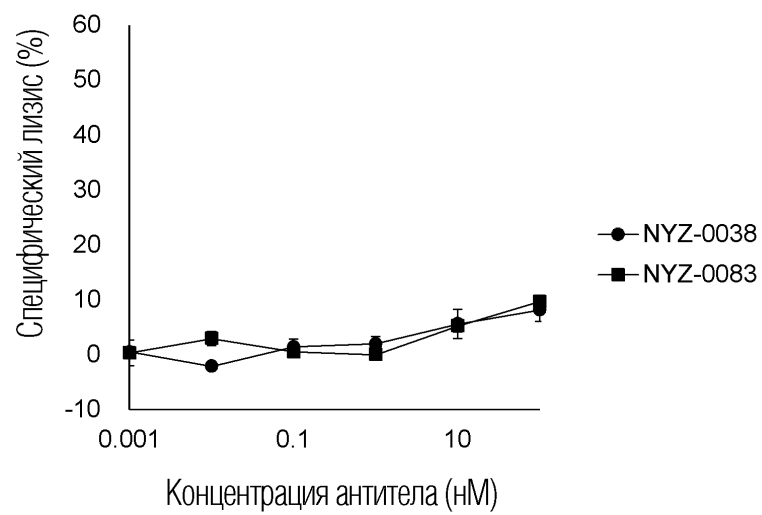
181/226
ФИГ. 159F



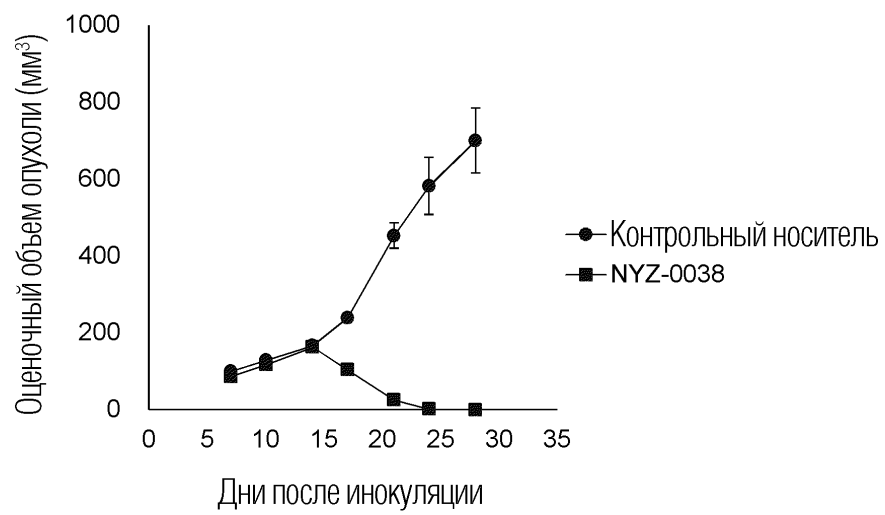
182/226
ФИГ. 159G



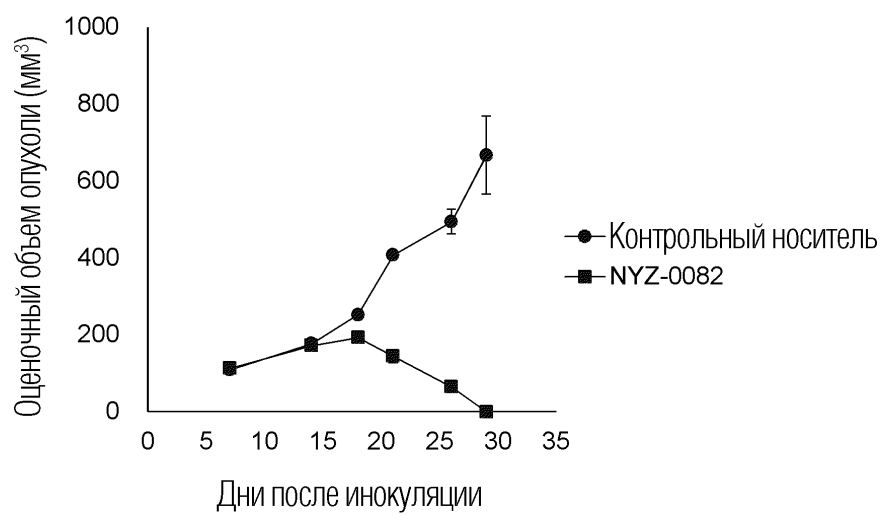
183/226
ФИГ. 159Н



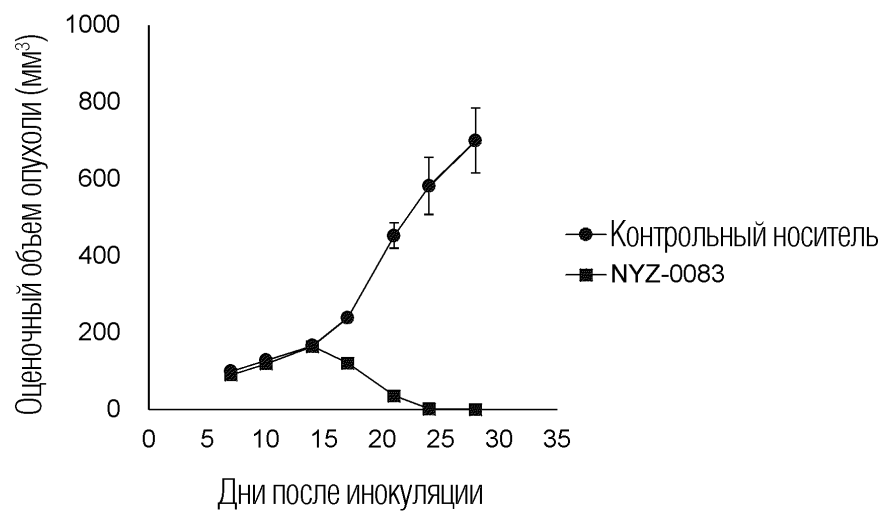
184/226
ФИГ. 160А



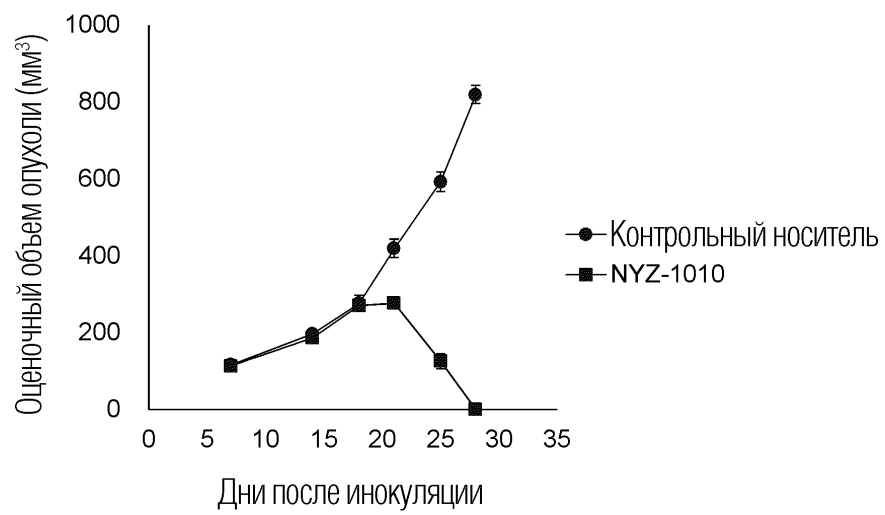
185/226
ФИГ. 160В



186/226
ФИГ. 160С



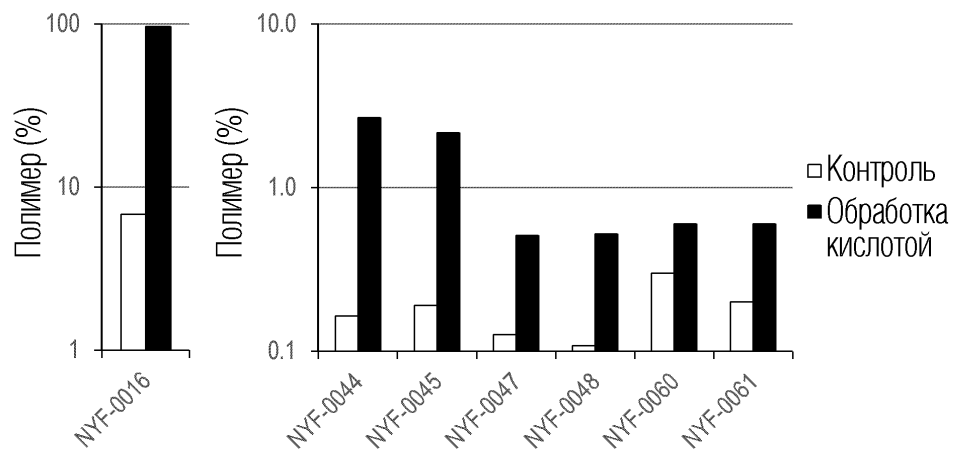
187/226
ФИГ. 160D



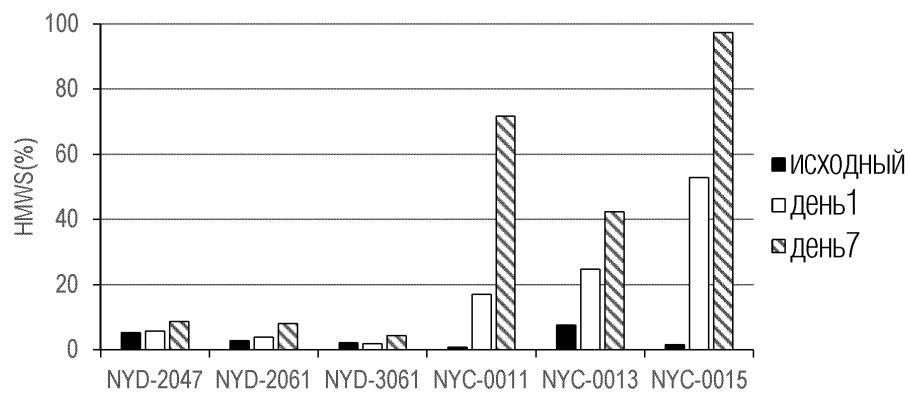
188/226
ФИГ. 161

GGGS линкер
GGGS
(SEQ ID NO: 162)

189/226
ФИГ. 162



190/226
ФИГ. 163



191/226
ФИГ. 164

NYA-3061

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGGTGAGGTACAGCTGGTGGAATCCGGTGGAGGCCTTGTGCAACCGGGAGGCTCCC
TGCGACTCTCTTGCGCCGCATCTGGCTTTTCCATACGATCCTACGATATTCATTGG
GTCCGAc aaGCCCCCTGGCAAAGGTCTTGAATGGGTGGCCACTATCTCCTACGACGG
GTCTCAGAAATATTATGCGGATTCAAGTGAAGGGCGGTTTACAATTTACGAGACG
AGTCAAAGAAATACACTGTACCTCCAAATGAATTCACTGAGAGCCGAGGATACTGCA
GTCTATCATTTGTGCAAGAGGGTCCTCAGGCCACTACGAGGCCTTTGATATATGGGG
CCAAGGCACCTTGGTAACCGTTAGTAGCGGAGGTGGAGGAAGCGGAGGCGGCGGTT
CCGGAGGAGGTGGAAGTGGAGGAGGTGGATCTCAATCCGTTCTGACTCAGCCACCC
TCCGCCTCTGGCACCCCGGGCCAACGGGTCACAATATCATGTTCTGGCTCTTCAAG
CAACATCGGAAACTGGTACGTGAGCTGGTACCAGCAGCTCCCCGGCACGGCGCCCA
AGCTTCTGATATATGACAACAACAAACGGCCCAAGTGGAGTTCCTGACAGATTCACT
GGGTCTAAAAGTGGTACAAGCGCTAGCCTGGCCATAAGTGGTCTGCAGAGTGAAGA
TGAGGCGGACTATTATTGCGGAACCTGGGACTCCAGCCTGAGCGCTCCCTGGGTTT
TCGGCGGAGGTACTAAGCTGACCGTCTTGGGCGCGGCCGAGGTGCAGGTGGTGAT
TACAAAGATGATGACGATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(SEQ ID NO: 163), сигнальная последовательность (1-57), NYA-3061 (61-813), FLAG-His метка (814-891)

192/226
ФИГ. 165

NYA-3061

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSIRSYDIHW
 VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYADSVKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTA
 VYHCARGSSSGHYEAFDIWGQGTIVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSQSVLTQPP
 SASGTPGQRVLTISCSGSSSNI GNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGVPDRFS
 GSKSGTSASLAISGLQSEADEDYCGTWSSSLSPAPWVFGGGTKLTVLGAAAGAGGD
 YKDDDDKGA AAHHHHH

(SEQ ID NO: 164), сигнальная последовательность (1-19), NYA-3061 (21-271), FLAG-His метка (272-297)

193/226
ФИГ. 166

NYC-0005

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGTTGTC
TGGCGAAGTGCAGCTGGTGGGAATCTGGTGGCGGAGTTGTTTCAGCCTGGCGGCTCTC
TGAGACTGAGCTGTGTGGCCAGCGGCTTCACCTTCGACGACTACGCCATGTACTGG
GTCCGACAGGTGCCAGGCAAGGACCTGGAATGGGTGTCCCTGATTTCTGGCGACGG
CGACATCACCTACTACGTGGACTCTGTGAAGGGCAGATTACCGTGTCCAGAGACA
ACAACAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAAGTCCCTGCGCGTGGAAGATACAGCC
CTGTACTACTGCGCCAAGGACATGATCTACTACGCCTCTTGGAGCGGCTACGGCAG
CAGCGATTACTACTACTATGTGATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTTACAG
TTTCTAGCGGAGGCGGAGGAAGTGGCGGCGGAGGATCTGGCGGTGGTGGTTCTGAT
ATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGAGTGAC
CATCACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCTAAACTGCTGATCTATGCCGCCTCCAGTCTGCAGAGCGGA
GTGCCTAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGATTTACCCCTGACCATACT
TAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTATTGCCAGCAGAGCTACAGCACCC
CTCCTATCACCTTTGGCCAGGGAACCAGACTGGAAATCAAAGGCGCTGCTGCAGGC
GCTGGCGGCGACTACAAAGACGATGATGATAAGGGCGCTGCCGCTCACCACCACCA
TCACCAT

(SEQ ID NO: 165), сигнальная последовательность (1-57), NYC-0005 (61-825), FLAG-His метка (826-903)

195/226
ФИГ. 168

NYC-0006

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGTTGTC
TGGCGAAGTGCAGCTGGTGGGAATCTGGTGGCGGAGTTGTTTCAGCCTGGCGGCTCTC
TGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCGACGACTACGCCATGTACTGG
GTCCGACAGCCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCCTGATCAGCGGAGATGG
CGGCAGCATGTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACA
ACAGCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGACCGAGGACACAGCC
CTGTACTACTGCGCCAAGGATATGATCTTCTACGCCTTTTGGAGCGGCTACGGCAG
CAGCGATTACTACTACTACGTGATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACAGTGACAG
TTTATTCTGGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGCGGAGGCGGTGGATCTGAT
ATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGAGTGAC
CATCACCTGTCGGGCCAGCCAGAGAATCAGCACCTACCTGAACTGGTATCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCTAAGCTGCTGATCTATGCTGCCTCCAGTCTGCAGAGCGGC
GTGCCAAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATATC
TAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAGCACCC
CTCCTATCACCTTTGGCCAGGGAACCAGACTGGAAATCAAAGGCGCTGCTGCAGGC
GCAGGCGGCGACTACAAAGACGATGATGATAAGGGCGCTGCCGCTCACCACCACCA
TCACCAT

(SEQ ID NO: 167), сигнальная последовательность (1-57), NYC-0006(61-825), FLAG-His метка (826-903)

196/226
ФИГ. 169

NYC-0006
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMYW
VRQAPGKGLEWVSLISGDGGSMTYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRTEDTA
LYYCAKDMIFYAFWSGYGSSDYVVMDVWGQGTTVTVYSGGGSGGGSGGGSD
IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQRISTYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPIITFGQGRLEIKGAAAG
AGGDYKDDDDKGAANHHHHH
(SEQ ID NO: 168), сигнальная последовательность (1-
19), NYC-0006 (21-275), FLAG-His метка (276-301)

197/226
ФИГ. 170

NYC-0007

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGTTGTC
TGGCGAAGTGCAGCTGGTGGGAATCTGGTGGCGGAGTTGTTTCAGCCTGGCGGCTCTC
TGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCGACGATTATGCCATGCACTGG
GTCCGACAGCCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCCTGATCAGCGGCGACGG
CGACAATACCTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACA
ACAACAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGACCGAGGACACCGCC
TTCTACTACTGTGCCAAAGAGCTGATCTTCGGCAAGGTGCTGCACGACTTTTACTA
CTACGTGATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACAGTGACAGTTTCTAGCGGAGGCG
GAGGAAGTGGCGGCGGAGGATCTGGCGGTGGTGGTTCTGATATCCAGATGACACAG
AGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGC
CAGCCAGAGCATCAGCAGCTACCTGAACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCC
CTAAACTGCTGATCTATGCCGCCTCCAGTCTGCAGAGCGGAGTGCCTAGCAGATTT
TCTGGCAGCGGCTCCGGCACCATTTCACCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGA
GGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAGCACCCCTCCTATCACCTTTG
GCCAGGGAACCAGACTGGAATCAAAGGCGCTGCTGCAGGCGCAGGCGGCGACTAC
AAAGACGATGATGATAAGGGCGCTGCCGCTCACCACCACCATCACCAT

(SEQ ID NO: 169), сигнальная последовательность (1-57), NYC-0007 (61-810), FLAG-His метка (811-888)

198/226
ФИГ. 171

NYC-0007
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMHW
VRQAPGKGLEWVSLISGDGDNITYYADSVKGRFTISRDNKNKNSLYLQMNSLRTEDTA
FYYCAKELIFGKVLHDFYYYVMDVWGQGT'TVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ
SPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGRLEIKGAAAGAGGDY
KDDDDKGAAAHNHNHNH
(SEQ ID NO: 170), сигнальная последовательность (1-
19), NYC-0007 (21-270), FLAG-His метка (271-296)

199/226
ФИГ. 172

NYC-0008

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGTTGTC
TGGCGAAGTGCAGCTGGTGGGAATCTGGTGGCGGAGTTGTTTCAGCCTGGCGGCTCTC
TGAGACTGAGCTGTGAAGCCTCCGGCTTCATCTTCGACGACTACGCCATGCACTGG
GTCCGACAGGCACCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCCTGATCTCTGGCGACGG
CGACATCATCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACA
ACAGCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGATCATCGAGGACACAGCC
CTGTACTACTGCGCCAAGGATTGGGTGTTTCGGCGTCGTGATGACCCACTACTGGTA
CTTCGGCCTGGATGTGTGGGGCCAGGGAACCACAGTGACAGTTTCTAGCGGAGGCG
GAGGAAGTGGCGGCGGAGGATCTGGCGGTGGTGGTTCTGATATCCAGATGACACAG
AGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCCTCTGAAGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGC
CAGCCAGAGCATCAGCACCTACCTGAACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCC
CTAAGCTGCTGATCTATGGTGCCTCCAGTCTGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTT
TCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGA
GGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTCCACAGCACCCCTCCTATCACATTTG
GCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAAGGCGCTGCTGCAGGCGCTGGCGGCGACTAC
AAAGACGATGATGATAAGGGCGCTGCCGCTCACCACCACCATCACCAT

(SEQ ID NO: 171), сигнальная последовательность (1-57), NYC-0008 (61-810), FLAG-His метка (811-888)

200/226
ФИГ. 173

NYC-0008

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCEASGFIFDDYAMHW
VRQAPGKGLEWVSLISGDGDIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLIIEDTA
LYYCAKDWVFGVVMTHYWYFGLDVWGQGT'TVTVSSGGGSGGGSGGGSDIQMTQ
SPSSLSASEGDRVITITCRASQSISTYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTKVEIKGAAAGAGGDY
KDDDDKGAAAHNHNHNH

(SEQ ID NO: 172), сигнальная последовательность (1-19), NYC-0008 (21-270), FLAG-His метка (271-296)

201/226
ФИГ. 174

NYC-0009

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGTTGTC
TGGCGAAGTGCAGCTGGTGGGAATCTGGTGGCGGAGTTGTTTCAGCCTGGCGGCTCTC
TGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCGACGATTATGCCATGCACTGG
GTCCGACAGCCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCCTGATCTCTGGCGGAGG
CGGCGGAACCTACTACAGCGATTCTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACA
CCAGCAAGGACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGACCGAGGACACAGCC
CTGTACTACTGCGCCAAGGACATGGTGTTCGGCGTGGTCACCCCTTACTACTACTT
CGCCCTGGATGTGTGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTCTCTTCTGGCGGCGGAG
GAAGCGGAGGCGGAGGATCCGGTGGTGGTGGATCTGACATCCAGATGACACAGAGC
CCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAG
CCAGAGCATCAACAGCTACCTGAACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCTTA
AGCTGCTGATCTATGCTGCCTCCAGTCTGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTTTCT
GGCAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCGTACCATATCTAGCCTGCAGCCTGAGGA
CTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAGCGCCCCCTCCTATCACATTTGGCC
AGGGAACCAGACTGGAATCAAAGGCGCTGCTGCAGGCGCAGGCGGCGACTACAAA
GACGATGATGATAAGGGCGCTGCCGCTCACCACCATCACCATCAT

(SEQ ID NO: 173), сигнальная последовательность (1-57), NYC-0009(61-807), FLAG-His метка (808-885)

202/226
ФИГ. 175

NYC-0009

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMHW
VRQAPGKGLEWVSLISGGGGTTYSDSVKGRFTISRDTSKDSLYLQMNSLRTEDTA
LYYCAKDMVEGVVTPYYYFALDVWGQGT'TVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMTQS
PSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSAAPPITFGQGRLEIKGAAAGAGGDYK
DDDDKGAAAHNHNHNH

(SEQ ID NO: 174), сигнальная последовательность (1-
19), NYC-0009(21-269), FLAG-His метка (270-295)

203/226
ФИГ. 176

NYC-0010

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGTTGTC
TGGCGAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGTGGCGGAGTTGTTTCAGCCTGGCGGCTCTC
TGAGACTGAGCTGTGCTGTGTCCGGCTTCACCTTCGACGACTACGCCATGCACTGG
GTCCGACAGGCACCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCCTGATCAGCGGAGATGG
CGGCAGCACACACTACGCCGATTCTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACA
ACAGCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGACAGGCGACACAGCC
CTGTACTACTGCGCCAAGGACATGATCTTCGCCGTGGTCATCACCGACTACCACTA
CTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGAACCACAGTGACAGTTTCTAGCGGAGGCG
GAGGAAGTGGCGGCGGAGGATCTGGCGGTGGTGGTTCTGATATCCAGATGACACAG
AGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGC
CAGCCAGAGCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCC
CTAAACTGCTGATCTATGCCGCCTCCAGTCTGCAGAGCGGAGTGCCTAGCAGATTT
TCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGATTTACCCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGA
GGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAGCACCCCTCCTATCACCTTTG
GCCAGGGCACCAGACTGGAATCAAAGGCGCTGCTGCAGGCGCTGGCGGCGACTAC
AAAGACGATGATGATAAGGGCGCTGCCGCTCACCACCACCATCACCAT

(SEQ ID NO: 175), сигнальная последовательность (1-57), NYC-0010 (61-810), FLAG-His метка (811-888)

204/226
ФИГ. 177

NYC-0010
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFTFDDYAMHW
VRQAPGKGLEWVSLISGDGGSTHYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRTGDTA
LYYCAKDMIFAVVITDYHYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQ
SPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGRLEIKGAAAGAGGDY
KDDDDKGAAAHNHNHNH
(SEQ ID NO: 176), сигнальная последовательность (1-
19), NYC-0010 (21-270), FLAG-His метка (271-296)

205/226
ФИГ. 178

HC-h

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAG
CGACAAAACTCACACATGCCCACCCTGCCCAGCACCTGAAGCCGCCGGCGGACCCCT
CAGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA
CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAAC
AGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGG
CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCAT
CGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAACCTCAAGTGTGCACCC
TGCCACCCTCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTG
AAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
GAACAAC TACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTC TTCTTG
TGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTC
TCCCGGCAAA

(SEQ ID NO: 177), сигнальная последовательность (1-
57), константная область (58-738)

206/226
ФИГ. 179

HC-h
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLEPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPISRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 178), сигнальная последовательность (1-19), константная область (20-246)

207/226
ФИГ. 180

NYD-2047-HC-k

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGCTGTC
TGGTCAAGTACAGCTGGTGGAATCCGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCGGGACGCAGCT
TGAGACTGTCTGCGCTGCATCTGGCTTTTCCATACGATCCTACGATATGCACCTGG
GTTCGCCAAGCCCCCTGGCAAAGGTCCTGAATGGGTGGCCACTATCTCCTACGACGG
GTCTCAGAAATATTACGCGGATTCACTGAAGGGGCGGTTCACAATTTACGGGACA
ATTCAAAGAAATACCTTGTATCTCCAGATGCTTCACTGAGAGCCGAGGATACTGCA
GTCTATCATTTGTGCAAGAGGGTCTTCAGGCCACTACGAGGCCTTTGATATATGGGG
CCAAGGCACCTTGGTAACCGTTAGTAGCGGAGGTGGAGGAAGCGGAGGCGGCGGT
CCGGAGGAGGTGGAAGTCAATCCGTTCTGACTCAGCCACCCTCCGTGAGTGCAGCG
CCTGGACAGAAGGTCAATATCATGTTCTGGCTCTTCAAGCAACATCGGAACTG
GTACGTGAGCTGGTACCAGCAGCTCCCGGCACGGCGCCCAAGCTTCTGATATATG
ACAACAACAAACGGCCCCAGTGGAATCCCTGACAGATTCACTGGGTCTAAAAGTGGT
ACAAGCGCTACCCTGGGTATCACCGGATTGCAGACCGGAGATGAGGCGGACTATTA
TTGCGGAACCTGGGACTCCAGCCTGAGCGCTCCCTGGGTTTTTCGGCGGAGGTACTA
AGGTTACCGTCTTGGGCGGAGAACCCAAGAGCgcaGACAAGACCCACACCTGTCT
CCATGTCTTGCTCCAGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAA
GCCTAAGGACACCTTGATGATCAGCCGGACACCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGG
ATGTGTCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAA
GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACAGAGT
GGTGTCTGTCTGACAGTGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGGTACAAGT
GCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCC
AAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTTACACCCTGCCTCCATGCAGGGATGAGCT
GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGATA
TCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACAACATAAGACAACCCCT
CCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTTCTCTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAA
GAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGTCAGCGTGTACACGAGGCCCTGC
ACAACCACTACACACAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAA

(SEQ ID NO: 179), сигнальная последовательность (1-57), NYA-2047(61-798), линкер (799-804), константная область (805-1500)

208/226
ФИГ. 181

NYD-2047-HC-k

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSIRSYDMHW
VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMSSLRAEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGT LVT VSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
PGQKVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
TSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKVTVLGGEPKSADKTHTCP
PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP
PVLSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 180), сигнальная последовательность (1-19), NYA-2047 (21-266), линкер (267-268), константная область (269-500)

209/226
ФИГ. 182

NYD-2061-HC-k

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGCTGTC
TGGTGAGGTACAGCTGGTGGAATCCGGTGGAGGCCTTGTGCAACCGGGAGGCTCCC
TGCGACTCTCTTGCGCCGCATCTGGCTTTTCCATACGATCCTACGATATTCATTGG
GTCCGAc aaGCCCCCTGGCAAAGGTCTTGAATGGGTGGCCACTATCTCCTACGACGG
GTCTCAGAAATATTATGCGGATTCACTGAAGGGCGGTTTACAATTTACGAGACG
AGTCAAAGAAATACACTGTACCTCCAAATGAATTCAGTGAAGAGCCGAGGATACTGCA
GTCTATCATTTGTGCAAGAGGGTCTTCAGGCCACTACGAGGCCTTTGATATATGGGG
CCAAGGCACCTTGGTAACCGTTAGTAGCGGAGGTGGAGGAAGCGGAGGCGGCGGTT
CCGGAGGAGGTGGAAGTCAATCCGTTCTGACTCAGCCACCCTCCGCCTCTGGCACC
CCGGGCCAACGGGTACAAATATCATGTTCTGGCTCTTCAAGCAACATCGGAACTG
GTACGTGAGCTGGTACCAGCAGCTCCCGGCACGGCGCCCAAGCTTCTGATATATG
ACAACAACAAACGGCCCACTGGAGTTCTTGACAGATTCACTGGGTCTAAAAGTGGT
ACAAGCGCTAGCCTGGCCATAAGTGGTCTGCAGAGTGAAGATGAGGCGGACTATTA
TTGCGGAACCTGGGACTCCAGCCTGAGCGCTCCCTGGGTTTTTCGGCGGAGGTACTA
AGCTGACCGTCTTGGGCGGAGAACCCAAGAGCgcaGACAAGACCCACACCTGTCTT
CCATGTCTTGCTCCAGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAA
GCCTAAGGACACCTTGATGATCAGCCGGACACCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGG
ATGTGTCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAA
GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACAGAGT
GGTGTCTGTCTGACAGTGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGT
GCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCC
AAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTTACACCCTGCCTCCATGCAGGGATGAGCT
GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGATA
TCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACAACATAAGACAACCCCT
CCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAA
GAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGTCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGC
ACAACCACTACACACAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAA

(SEQ ID NO: 181), сигнальная последовательность (1-57), NYA-2061 (61-798), линкер (799-804), константная область (805-1500)

210/226
ФИГ. 183

NYD-2061-HC-k
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSIRSYDIHW
VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYYADSVKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQSVLTQPPSASGT
PGQRVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGVPDRFSGSKSG
TSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKLTVLGGEPKSADKTHTCP
PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP
PVLSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 182), сигнальная последовательность (1-
19), NYA-2061 (21-266), линкер (267-268), константная
область (269-500)

211/226
ФИГ. 184

NYD-3061-HC-k

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGCTGTC
TGGTGAGGTACAGCTGGTGGAATCCGGTGGAGGCCTTGTGCAACCGGGAGGCTCCC
TGCGACTCTCTTGCGCCGCATCTGGCTTTTCCATACGATCCTACGATATTCATTGG
GTCCGAc aaGCCCCCTGGCAAAGGTCTTGAATGGGTGCCACTATCTCCTACGACGG
GTCTCAGAAATATTATGCGGATTCA GTGAAGGGCGGTTTCACAATTTACGAGACG
AGTCAAAGAAATACACTGTACCTCCAAATGAATTCAGTGAGAGCCGAGGATACTGCA
GTCTATCATTTGTGCAAGAGGGTCTTCAGGCCACTACGAGGCCTTTGATATATGGGG
CCAAGGCACCTTGGTAACCGTTAGTAGCGGAGGTGGAGGAAGCGGAGGCGGCGGTT
CCGGAGGAGGTGGAAGTGGAGGAGGTGGATCTCAATCCGTTCTGACTCAGCCACCC
TCCGCCCTCTGGCACCCCGGGCCAACGGGTCACAATATCATGTTCTGGCTCTTCAAG
CAACATCGGAAACTGGTACGTGAGCTGGTACCAGCAGCTCCCCGGCACGGCGCCCA
AGCTTCTGATATATGACAACAACAAACGGCCAGTGGAGTTCTTGACAGATTCA GT
GGGTCTAAAAGTGGTACAAGCGCTAGCCTGGCCATAAGTGGTCTGCAGAGTGAAGA
TGAGGCGGACTATTATTGCGGAACCTGGGACTCCAGCCTGAGCGCTCCCTGGGTTT
TCGGCGGAGGTACTAAGCTGACCGTCTTGGGCGGAGAACCCAAGAGCGCAGACAAG
ACCCACACCTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTT
TCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCGTATGATCAGCCGGACACCTGAAGTGA
CCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTAC
GTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAA
CAGCACCTACAGAGTGGTGTCTGTGCTGACAGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACG
GCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAA
ACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAAACCCAGGTTTACACCCTGCCTCC
ATGCAGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTTAAGGGCT
TCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACAAC
TACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTTCTTCTGTACAGCAA
GCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCAGCGTGA
TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACACAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGC
AAA

(SEQ ID NO: 183), сигнальная последовательность (1-57), NYA-3061 (61-813), линкер (814-819), константная область (820-1515)

212/226
ФИГ. 185

NYD-3061-HC-k

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSIRSYDIHW
VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYYADSVKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGQSVLTQPP
SASGTPGQRTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGVPDRFS
GSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKLTVLGGEPKSADK
THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K

(SEQ ID NO: 184), сигнальная последовательность (1-19), NYA-3061 (21-271), линкер (272-273), константная область (274-505)

213/226
ФИГ. 186

NYC-0011-HC-k

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGCTGTC
TGGCGAAGTGCAGCTGGTGGGAATCTGGTGGCGGAGTTGTTTCAGCCTGGCGGCTCTC
TGAGACTGAGCTGTGTGGCCAGCGGCTTCACCTTCGACGACTACGCCATGTACTGG
GTCCGACAGGTGCCAGGCAAGGACCTGGAATGGGTGTCCCTGATTTCTGGCGACGG
CGACATCACCTACTACGTGGACTCTGTGAAGGGCAGATTACCGTGTCCAGAGACA
ACAACAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAAGTCCCTGCGCGTGGAAGATACAGCC
CTGTACTACTGCGCCAAGGACATGATCTACTACGCCTCTTGGAGCGGCTACGGCAG
CAGCGATTACTACTACTATGTGATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTTACAG
TTTCTAGCGGAGGCGGAGGAAGTGGCGGCGGAGGATCTGGCGGTGGTGGTTCTGAT
ATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGAGTGAC
CATCACCTGTAGAGCCAGCCAGCATCAGCAGCTACCTGAAGTGGTATCAGCAGA
AGCCCCGGCAAGGCCCCCTAAACTGCTGATCTATGCCGCTCCAGTCTGCAGAGCGGA
GTGCCTAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCAGATTTACCCCTGACCATACT
TAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTATTGCCAGCAGAGCTACAGCACCC
CTCCTATCACCTTTGGCCAGGGAACCAGACTGGAAATCAAAGGCGGAGAACCCAAG
AGCgcaGACAAGACCCACACCTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAAGCTGCAGGCGG
CCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGA
CACCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGATCCCGAAGTGAAG
TTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGA
GGAACAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGTGCACCAGG
ACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCT
CCTATCGAGAAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTA
CACCCCTGCCTCCATGCAGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCC
TGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAG
CCAGAGAACAACCTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCCTT
CCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA
GCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACACAGAAGTCCCTGTCT
CTGAGCCCCGGCAAA

(SEQ ID NO: 185), сигнальная последовательность (1-57), NYC-0005 (61-825), линкер (826-831), константная область (832-1527)

214/226
ФИГ. 187

NYC-0011-HC-k

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCVASGFTFDDYAMYW
VRQVPGKDLEWVSLISGDGDI TYYVDSVKGRFTVSRDNNKNSLYLQMKSLRVEDTA
LYYCAKDMIYYASWSGYGSSDY YYYVMDVWGQGT TTVTVSSGGGGSGGGSGGGSD
IQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPI TFGQGTRLEIKGGEPK
SADKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK

(SEQ ID NO: 186), сигнальная последовательность (1-19), NYC-0005 (21-275), линкер (276-277), константная область (278-509)

215/226
ФИГ. 188

NYC-0012-HC-k

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGCTGTC
TGGCGAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGTGGCGGAGTTGTTTCAGCCTGGCGGCTCTC
TGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCGACGACTACGCCATGTACTGG
GTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCCTGATCAGCGGAGATGG
CGGCAGCATGTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACA
ACAGCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGACCGAGGACACAGCC
CTGTACTACTGCGCCAAGGATATGATCTTCTACGCCTTTTGGAGCGGCTACGGCAG
CAGCGATTACTACTACTACGTGATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACAGTGACAG
TTTATTCTGGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGCGGAGGCGGTGGATCTGAT
ATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGAGTGAC
CATCACCTGTCTGGGCCAGCCAGAGAATCAGCACCTACCTGAACTGGTATCAGCAGA
AGCCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTATGCTGCCTCCAGTCTGCAGAGCGGC
GTGCCAAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATATC
TAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAGCACCC
CTCCTATCACCTTTGGCCAGGGAACCAGACTGGAAATCAAAGGCGGAGAACCCAAG
AGCgcaGACAAGACCCACACCTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAAGCTGCAGGCGG
CCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGA
CACCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGATCCCGAAGTGAAG
TTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGA
GGAACAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGTGCACCAGG
ACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCT
CCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTA
CACCTTGCTCCATGCAGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCC
TGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAG
CCAGAGAACAACCTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCCTT
CCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA
GCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACACAGAAGTCCCTGTCT
CTGAGCCCCGGCAAA

(SEQ ID NO: 187), сигнальная последовательность (1-57), NYC-0006 (61-825), линкер (826-831), константная область (832-1527)

216/226
ФИГ. 189

NYC-0012-HC-k

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMYW
VRQAPGKGLEWVSLISGDGGSMTYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRTEDTA
LYYCAKDMIFYAFWSGYGSSDYVMDVWGQGTTVTVYSGGGSGGGSGGGSGD
IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQRISTYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSG
VPSRFSGSGGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQSYSTPPIITFGQGRLEIKGGEPK
SADKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLS
LSPGK

(SEQ ID NO: 188), сигнальная последовательность (1-19), NYC-0006 (21-275), линкер (276-277), константная область (278-509)

217/226
ФИГ. 190

NYC-0013-HC-k

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGCTGTC
TGGCGAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGTGGCGGAGTTGTTTCAGCCTGGCGGCTCTC
TGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCGACGATTATGCCATGCACTGG
GTCCGACAGGCCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCCTGATCAGCGGCGACGG
CGACAATACCTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACA
ACAACAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACCTCCCTGCGGACCGAGGACACCGCC
TTCTACTACTGTGCCAAAGAGCTGATCTTCGGCAAGGTGCTGCACGACTTTTACTA
CTACGTGATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACAGTGACAGTTTCTAGCGGAGGCG
GAGGAAGTGGCGGCGGAGGATCTGGCGGTGGTGGTTCTGATATCCAGATGACACAG
AGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGC
CAGCCAGAGCATCAGCAGCTACCTGAACCTGGTATCAGCAGAAGCCCCGGCAAGGCC
CTAAACTGCTGATCTATGCCCGCTCCAGTCTGCAGAGCGGAGTGCCTAGCAGATT
TCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGATTTACCCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGA
GGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAGCACCCCTCCTATCACCTTTG
GCCAGGGAACCAAGACTGGAATCAAAGGCGGAGAACCCAAGAGCgcaGACAAGACC
CACACCTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTTCT
GTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACACCTGAAGTGACCT
GCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTG
GACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAG
CACCTACAGAGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCA
AAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACC
ATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCAGGTTTACACCCTGCCTCCATG
CAGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCT
ACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACAACCTAC
AAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTTCTTCTGTACAGCAAGCT
GACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGATGC
ACGAGGCCCTGCACAACCACTACACACAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAA
(SEQ ID NO: 189), сигнальная последовательность (1-
57), NYC-0007 (61-810), линкер (811-816), константная
область (817-1512)

218/226
ФИГ. 191

NYC-0013-HC-k
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMHW
VRQAPGKGLEWVSLISGDGDNITYYADSVKGRFTISRDNKNKSLYLQMNSLRTEDTA
FYYCAKELIFGKVLHDFYYYVMDVWGQGTTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQ
SPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTREIKGGEPKSADKT
HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 190), сигнальная последовательность (1-
19), NYC-0007 (21-270), линкер (271-272), константная
область (273-504)

219/226
ФИГ. 192

NYC-0014-HC-k

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGCTGTC
TGGCGAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGTGGCGGAGTTGTTTCAGCCTGGCGGCTCTC
TGAGACTGAGCTGTGAAGCCTCCGGCTTCATCTTCGACGACTACGCCATGCACTGG
GTCCGACAGGCACCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCCTGATCTCTGGCGACGG
CGACATCATCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACA
ACAGCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGATCATCGAGGACACAGCC
CTGTACTACTGCGCCAAGGATTGGGTGTTTCGGCGTCGTGATGACCCACTACTGGTA
CTTCGGCCTGGATGTGTGGGGCCAGGGAACCAAGTACAGTGTTCCTAGCGGAGGCG
GAGGAAGTGGCGGCGGAGGATCTGGCGGTGGTGGTTCTGATATCCAGATGACACAG
AGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCCTCTGAAGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGC
CAGCCAGAGCATCAGCACCTACCTGAACCTGGTATCAGCAGAAGCCCCGGCAAGGCC
CTAAGCTGCTGATCTATGGTGCCTCCAGTCTGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATT
TCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGA
GGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTCCACAGCACCCCTCCTATCACATTTG
GCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAAGGCGGAGAACCCAAGAGCgcaGACAAGACC
CACACCTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTTCT
GTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACACCTGAAGTGACCT
GCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTG
GACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAG
CACCTACAGAGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCA
AAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACC
ATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCAGGTTTACACCCTGCCTCCATG
CAGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCT
ACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACAACCTAC
AAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTTCTTCTGTACAGCAAGCT
GACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGATGC
ACGAGGCCCTGCACAACCACTACACACAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAA
(SEQ ID NO: 191), сигнальная последовательность (1-
57), NYC-0008 (61-810), линкер (811-816), константная
область (817-1512)

220/226
ФИГ. 193

NYC-0014-HC-k
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCEASGFIFDDYAMHW
VRQAPGKGLEWVSLISGDGDI IYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLIIEDTA
LYYCAKDWFVGVVMTHYWFGLDVWGQGT'TVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQ
SPSSLSASEGDRVITITCRASQSISTYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTKVEIKGGEPKSADKT
HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 192), сигнальная последовательность (1-
19), NYC-0008 (21-270), линкер (271-272), константная
область (273-504)

221/226
ФИГ. 194

NYC-0015-HC-k

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGCTGTC
TGGCGAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGTGGCGGAGTTGTTTCAGCCTGGCGGCTCTC
TGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCGACGATTATGCCATGCACCTGG
GTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCCTGATCTCTGGCGGAGG
CGGCGGAACCTACTACAGCGATTCTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACA
CCAGCAAGGACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGACCGAGGACACAGCC
CTGTACTACTGCGCCAAGGACATGGTGTTCGGCGTGGTCACCCCTTACTACTACTT
CGCCCTGGATGTGTGGGGCCAGGGCACAAAGTGACAGTCTCTTCTGGCGGCGGAG
GAAGCGGAGGCGGAGGATCCGGTGGTGGTGGATCTGACATCCAGATGACACAGAGC
CCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAG
CCAGAGCATCAACAGCTACCTGAACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCTA
AGCTGCTGATCTATGCTGCCTCCAGTCTGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTTTCT
GGCAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCGTACCATATCTAGCCTGCAGCCTGAGGA
CTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAGCGCCCCCTCCTATCACATTTGGCC
AGGGAACCAGACTGGAATCAAAGGCGGAGAACCCAAGAGCgcaGACAAGACCCAC
ACCTGTCCCTCCATGTCCTGCTCCAGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTTCTGTT
CCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACACCTGAAGTGACCTGCG
TGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGAC
GGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCAC
CTACAGAGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAG
AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATC
AGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCAGGTTTACACCCTGCCTCCATGCAG
GGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACC
CCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACAACCTACAAG
ACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATCTTCTCCTGTACAGCAAGCTGAC
CGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGATGCACG
AGGCCCTGCACAACCACTACACACAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAA
(SEQ ID NO: 193), сигнальная последовательность (1-
57), NYC-0009 (61-807), линкер (808-813), константная
область (814-1509)

222/226
ФИГ. 195

NYC-0015-HC-k
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMHW
VRQAPGKGLEWVSLISGGGGGTYYSDSVKGRFTISRDTSKDSL YLQMNSLRTE DTA
LYYCAKDMVFGVVTPYYYFALDVWGQGT TVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS
PSSLSASVGDRTITCRASQSINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSAPIITFGQGTRLEIKGGEPKSADKTH
TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPFVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 194), сигнальная последовательность (1-
19), NYC-0009 (21-269), линкер (270-271), константная
область (272-503)

223/226
ФИГ. 196

NYC-0016-HC-k

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTTCTGCTGCTGGTGGCCGCTCCTAGATGGGTGCTGTC
TGGCGAAGTGCAGCTGGTGGAACTCTGGTGGCGGAGTTGTTTCAGCCTGGCGGCTCTC
TGAGACTGAGCTGTGCTGTGTCCGGCTTCACCTTCGACGACTACGCCATGCACCTGG
GTCCGACAGGCACCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCCTGATCAGCGGAGATGG
CGGCAGCACACACTACGCCGATTCTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACA
ACAGCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACCTCCCTGCGGACAGGCGACACAGCC
CTGTACTACTGCGCCAAGGACATGATCTTCGCCGTGGTCATCACCGACTACCACTA
CTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGAACACAGTGACAGTTTCTAGCGGAGGCG
GAGGAAGTGGCGGCGGAGGATCTGGCGGTGGTGGTTCTGATATCCAGATGACACAG
AGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGC
CAGCCAGAGCATCAGCAGCTACCTGAACCTGGTATCAGCAGAAGCCCCGGCAAGGCC
CTAAACTGCTGATCTATGCCCGCTCCAGTCTGCAGAGCGGAGTGCCTAGCAGATT
TCTGGCAGCGCTCCGGCACCGATTTACCCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGA
GGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAGCACCCCTCCTATCACCTTTG
GCCAGGGCACCACTGGAATCAAAGGCGGAGAACCCAAGAGCgcaGACAAGACC
CACACCTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTTCT
GTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACACCTGAAGTGACCT
GCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTG
GACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAG
CACCTACAGAGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCA
AAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACC
ATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCAGGTTTACACCCTGCCTCCATG
CAGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCT
ACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACAACCTAC
AAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTTCTTCTGTACAGCAAGCT
GACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGATGC
ACGAGGCCCTGCACAACCACTACACACAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAA
(SEQ ID NO: 195), сигнальная последовательность (1-
57), NYC-0010 (61-810), линкер (811-816), константная
область (817-1512)

224/226
ФИГ. 197

NYC-0016-HC-k
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFTFDDYAMHW
VRQAPGKGLEWVSLISGDGGSTHYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRTGDTA
LYYCAKDMIFAVVITDYHYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQ
SPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGRLEIKGGEPKSADKT
HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 196), сигнальная последовательность (1-
19), NYC-0010 (21-270), линкер (271-272), константная
область (273-504)

225/226
ФИГ. 198

NYZ-1007-HC2

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSIRSYDIHW
VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYYADSVKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQSVLTQPPSASGT
PGQRTVITSCGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGVPDRFSGSKSG
TSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDSSLSAPWVFGGGTKLTVLGGGGSEVQLVESGG
GLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVK
GRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVVAYWGQGTTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAP
EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQYVYVPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 197), сигнальная последовательность (1-
19), NYA-2061 (21-266), линкер (267-271), C3E-7085-VH
(272-389), CH1 (390-487), шарнир (488-502), CH2 (503-
612), CH3 (613-719)

226/226
ФИГ. 199

NYZ-1017-HC2

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSIRSYDMHW
VRQAPGKGLEWVATISYDGSQKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMSSLRAEDTA
VYHCARGSSGHYEAFDIWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAA
PGQKVTISCSGSSSNIGNWYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG
TSATLGI TGLQTGDEADYYCGTWDSLSAPWVFGGGTKVTVLGGGGSEVQLVESGG
GLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVK
GRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGVAYWVGQGLTVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV E PKSCDKTHTCPPCPAP
EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFALVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 198), сигнальная последовательность (1-
19), NYA-2047 (21-266), линкер (267-271), C3E-7085-VH
(272-389), CH1 (390-487), шарнир (488-502), CH2 (503-
612), CH3 (613-719)