



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128781** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)**A61K 31/7068** (2006.01)**A61K 35/17** (2015.01)**A61K 38/17** (2006.01)**A61K 39/00****A61K 39/395** (2006.01)**A61K 45/06** (2006.01)**A61P 35/00****A61P 37/00**

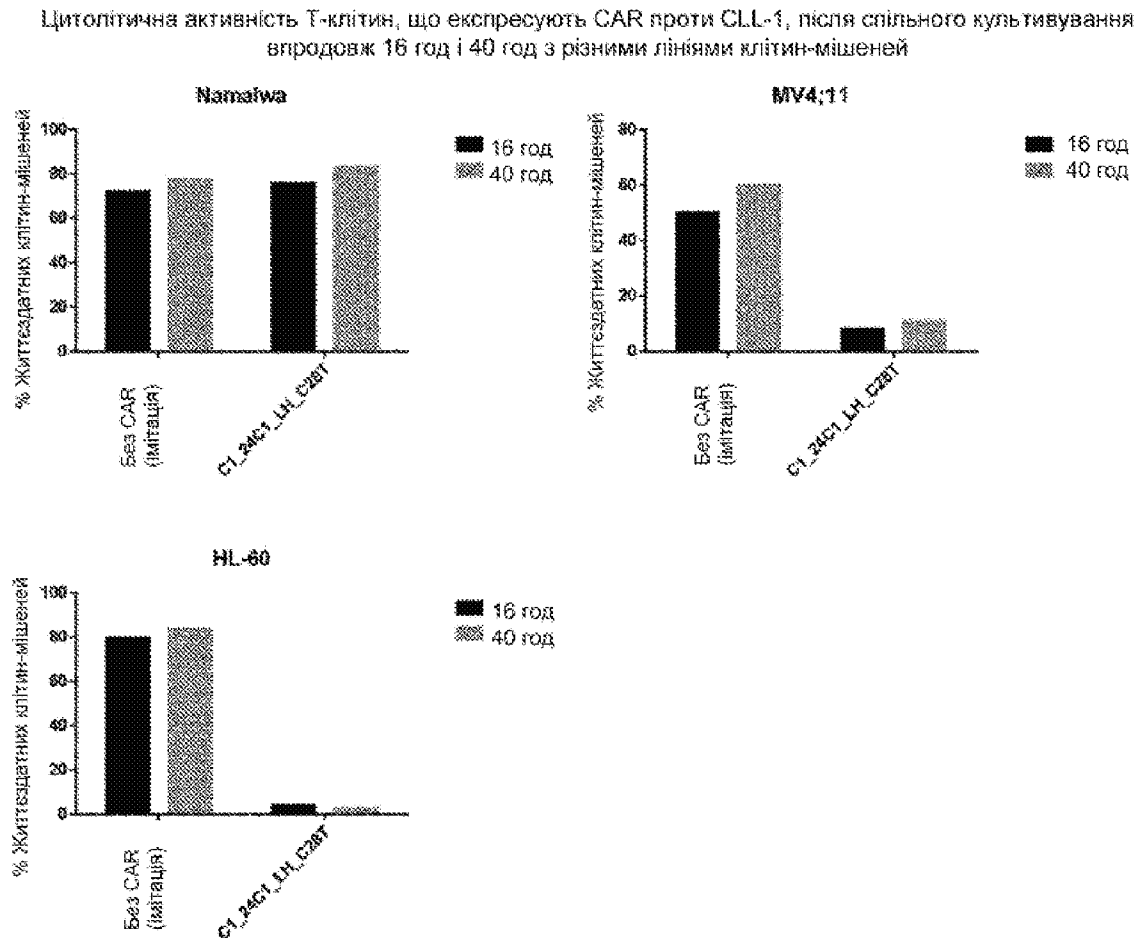
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(21)** Номер заявки: **а 2019 09739****(22)** Дата подання заявки: **31.03.2017****(24)** Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **24.10.2024****(31)** Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: **62/317,068****(32)** Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: **01.04.2016****(33)** Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **US****(41)** Публікація відомостей
про заявку: **10.02.2020, Бюл.№ 3****(46)** Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **23.10.2024, Бюл.№ 43****(62)** Номер та дата
подання попередньої
заявки, з якої виділено
заявку, позначену
кодом (21): **а201809953, 31.03.2017****(72)** Винахідник(и):**Вільциус Джед (US),
Альварес Родрігес Рубен (US),
Баккер Еліс (US),
Арведсон Тейра (US),
Ву Лоурен (US)****(73)** Володілець (володільці):**КАЙТ ФАРМА, ІНК.,
2225 Colorado Avenue, Santa Monica, CA
90404, USA (US),
АМДЖЕН ІНК.,
One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA
91320, USA (US)****(74)** Представник:**Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240****(56)** Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:**WO 2016/014535 A1, 28.01.2016
LEONG S.R. ET AL. An anti-CD3/anti-CLL-1
bispecific antibody for the treatment of acute
myeloid leukemia. BLOOD. 02.02.2017, Vol.
129. No. 5. P. 609 - 618
WO 2005/000894 A2, 06.01.2005
LU et al. Targeting Human C-Type Lectin-like
Molecule-1 (CLL1) with a Bispecific Antibody
for Immunotherapy of Acute Myeloid
Leukemia. Angew Chem Int Ed
Engl.08.09.2014. Vol. 53. No. 37. P. 9841 -
9845
US 2016/0051651 A1, 25.02.2016
ZHAO et al. Targeting C-type lectin-like
molecule-1 for antibody-mediated
immunotherapy in acute myeloid leukemia.
Haematologica. 31.07.2009. Vol. 95. P. 71 - 78
WO 2015/142675 A1, 24.09.2015
TASHIRO et al. Treatment of Acute Myeloid
Leukemia with T Cells Expressing Chimeric
Antigen Receptors Directed to C-type Lectin-
like Molecule 1. Molecular Therapy.
01.07.2017. Vol. 25. No. 9. P. 2202 - 2213****UA 128781 C2**

(54) Т-КЛІТИНА, СПОСІБ ЇЇ ОТРИМАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується Т-клітини CD8+ або CD4+, що містить полінуклеотид, який кодує химерний рецептор антигену (CAR), який містить антигензв'язуючу молекулу, яка специфічно зв'язується з лектиноподібним білком 1 С-типу (CLL-1), трансмембранний домен і внутрішньоклітинний активуючий домен, який містить сигнальний домен CD3-дзета, та її застосування для лікування раку або запального/аутоімунного захворювання.



Фіг. 8

Дана заявка заявляє пріоритет на підставі попередньої заявки на патент США № 62/317,068, поданої 1 квітня 2016 року, повний зміст якої включено у даний опис за допомогою посилання.

Дана заявка містить перелік послідовностей, який був представлений у електронному вигляді у форматі ASCII, та його повний зміст включений у даний опис за допомогою посилання. Зазначена копія ASCII, створена 31 березня 2017 року, яка названа K-1029_02_SL.txt та має розмір 265829 байт.

Лектиноподібний білок 1 С-типу (CLL-1, також відомий як CLEC-1, CLEC12A, MICL, асоційований з дендритними клітинами лектин 1 (DCAL-1) та DCAL-2) являє собою глікопротеїновий рецептор та є членом сімейства лектиноподібних рецепторів С-типу, що приймають участь у регуляції клітинної проліферації та імунної регуляції. CLL-1 експресується у гемопоетичних клітинах, насамперед на клітинах, що забезпечують вроджений імунітет, включаючи моноцити, гранулоцити, дендритні клітини, а також мієлоїдні клітини-попередники. Van Rhenen et al., Blood 2007:110(7). CLL-1 приймає участь у регуляції проліферації та диференціювання мієлоїдних клітин (Bakker et al., Cancer Res. 64:8443-8450 (2004); Marshall et al., J. Biol. Chem. 279:14792-14802 (2004)) та присутній на клітинах гострого мієлоїдного (мієлогенного) лейкозу (ГМЛ), а також на лейкозних стовбурових клітинах (Zhao et al., Haematologica 2010, 95(1):71-78).

Відповідно, CLL-1 бере участь у розвитку багатьох захворювань, що включають, але не обмежуються перерахованими, гострий мієлоїдний (мієлогенний) лейкоз (ГМЛ), хронічний мієлоїдний (мієлогенний) лейкоз (ХМЛ), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (ХММЛ), ювенільний мієломоноцитарний лейкоз, атиповий хронічний мієлоїдний лейкоз, гострий промієлоцитарний лейкоз (ГПЛ), гострий моноцитарний лейкоз, гострий монобластний лейкоз, гострий еритроїдний лейкоз, гострий мегакаріобластний лейкоз, мієлодиспластичний синдром (МДС), мієлопроліферативне захворювання, мієлоїдне новоутворення, мієлоїдну саркому, бластичне плазмоцитоїдне дендритне клітинне новоутворення (BPDCN) або їх комбінації.

CLL-1 може додатково відігравати роль у запальних або аутоімунних захворюваннях, таких як ревматоїдний артрит, псоріаз, алергія, астма, хвороба Крона, запальне захворювання кишечника (ЗЗК), синдром подразненого кишечника (СПК), фіброміалгія, мастоцитоз та целіакія.

Білок CLL-1 людини містить поліпептид з наступною амінокислотною послідовністю:

MSEEVTYADLQFQNSSEMEKIPEIGKFGEKAPPAPSHVWRPAALFTLLCLLLIGLGVLASMFHV
TLKIEMKKMNKLQNISEELQRNLSLQMSNMNISNKRNLSTTLQTIATKLCRELYSKEQEHCKPCPRR
WIWHKDCSYFLSDDVQTWQESKMACAAQNASLLKINNKNALFEIKSQSRSDYWLGLSPEEDSTRG
MRVDNIINSSAWVIRNAPDLNNMYCGYINRLYVQYYHCTYKKRMICEKMANPVQLGSTYFREA (SEQ
ID NO: 140).

Додаткова інформація про послідовність міститься у переліку бази даних Uniprot для CLL-1, доступному за посиланням: <http://www.uniprot.org/uniprot/Q5QGZ9>, а також у еталонній послідовності NP_612210.4 у базі даних NCBI, доступній за посиланням (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_612210.4).

При згадуванні CLL-1 слід розуміти, що посилання на нього включають його фрагменти, а також споріднені поліпептиди, які включають, але не обмежуються перерахованими, алельні варіанти, сплайс-варіанти, варіанти похідних, варіанти, отримані шляхом заміни, варіанти, отримані шляхом делецій, та/або варіанти, отримані шляхом інсерцій, включаючи додавання N-кінцевого метіоніну, злиті поліпептиди та міжвидові гомологи. У деяких варіантах реалізації поліпептид CLL-1 містить кінцеві залишки, такі як, але не обмежуючись перерахованими, залишки лідерної послідовності, залишки, призначені для націлювання, N-кінцеві залишки метіоніну, залишки лізину, залишки міток та/або залишки злитих білків.

Деякі антитіла проти CLL-1 описані у патенті США № 8,536,310 та у патенті США № 9,163,090.

Було показано, що сконструйовані імунні клітини мають бажані якості для терапевтичних способів лікування, зокрема для застосування у онкології. Два основні типи сконструйованих імунних клітин являють собою клітини, що містять химерні рецептори антигенів (які називаються «CAR» або «CAR-T») та Т-клітинні рецептори («TCR»). Ці сконструйовані клітини сконструйовані таким чином, щоб мати специфічність до антигену зі збереженням або посиленням їх здатності розпізнавати та знищувати клітину-мішень. Химерні рецептори антигенів можуть містити, наприклад, (i) антигенспецифічний компонент («антигензв'язуючу молекулу»), (ii) позаклітинний домен, (iii) один або більше коstimулюючих доменів та (iv) один або більше доменів активації. Кожен домен може бути гетерогенним, тобто таким, що складається із послідовностей, які отримані з (або відповідають) різних білкових ланцюгів. Експресуючі химерні рецептори антигенів імунні клітини (такі як Т-клітини) можуть застосовуватися у різних видах терапії, включаючи терапію раку. Слід розуміти, що коstimулюючі домени можуть застосовуватися для

посилення активації експресуючих CAR клітин проти антигенів-мішеней та, отже, для збільшення ефективності адаптивної імунотерапії.

Деякі CAR проти CLL-1 були описані, наприклад, у заявці на патент США 20160051651 (PCT US2015/041337).

Т-клітини можуть бути сконструйовані таким чином, щоб мати специфічність до однієї або більше бажаних мішеней. Наприклад, Т-клітини можуть бути трансдуковані із застосуванням ДНК або іншого генетичного матеріалу, що кодує антигензв'язуючу молекулу, таку як один або більше однокланових варіабельних фрагментів («scFv») антитіла, у сполученні з однією або більше сигнальними молекулами та/або одним або більше доменами активації, такими як CD3-дзета.

На додаток до здатності експресуючих CAR Т-клітин розпізнавати та руйнувати клітини-мішені, успіх Т-клітинної терапії забезпечується за рахунок здатності експресуючих CAR Т-клітин зберігати та підтримувати здатність до проліферації у відповідь на взаємодію з антигеном.

Т-клітинні рецептори (TCR) являють собою молекули, виявлені на поверхні Т-клітин, які відповідальні за розпізнавання фрагментів антигену, таких як пептиди, пов'язані з молекулами головного комплексу гістосумісності (МНС). TCR складається із двох різних білкових ланцюгів – приблизно 95 % TCR людини складаються з альфа (α) та бета (β) ланцюга. У випадку приблизно 5 % Т-клітин людини TCR складається з гамма- та дельта- (γ/δ) ланцюгів. Кожен ланцюг складається із двох позаклітинних доменів: варіабельної (V) ділянки та константної (C) ділянки, кожна з яких належить до суперсімейства імуноглобулінів. Як і у інших імуноглобулінах, кожен з варіабельних доменів α-ланцюга та β-ланцюга TCR (або гамма- та дельта- (γ/δ) ланцюгів) містить три гіперваріабельні ділянки або ділянки, що визначають комплементарність (CDR). Коли TCR взаємодіє з антигенним пептидом та МНС (комплексом пептид/МНС), Т-клітина активується, що дозволяє їй атакувати та руйнувати клітину-мішень.

Однак було показано, що сучасні способи терапії мають різні рівні ефективності та демонструють небажані побічні ефекти. У зв'язку із цим існує потреба у виявленні нових та поліпшених способів терапії для лікування захворювань та розладів, пов'язаних з CLL-1.

Даний винахід належить до сконструйованих імунних клітин (таких як CAR або TCR), до антигензв'язуючих молекул (що включають, але не обмежуються перерахованими, антитіла, scFv, важкі та/або легкі ланцюги та CDR цих антигензв'язуючих молекул), що мають специфічність до CLL-1.

Даний винахід також належить до нової послідовності позаклітинної (шарнірної) ділянки CD28, що підходить як коstimулюючі домени у цих клітинах.

Химерні рецептори антигенів згідно із даним винаходом, як правило, містять: (i) специфічну антигензв'язуючу молекулу проти CLL-1, (ii) позаклітинний домен (який може містити шарнірний домен), (iii) один або більше коstimулюючих доменів та (iv) один або більше доменів активації. Слід розуміти, що кожен домен може бути гетерогенним, тобто таким, що складається із послідовностей, які отримані з (або відповідають) різних білкових ланцюгів.

У деяких варіантах реалізації даний винахід належить до химерного рецептора антигену, який містить антигензв'язуючу молекулу, яка специфічно зв'язується з CLL-1, при цьому зазначена антигензв'язуюча молекула містить щонайменше одну з: а) CDR1 варіабельної ділянки важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 17, 51, 73 та 95, б) CDR2 варіабельної ділянки важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 18, 52, 74 та 96, в) CDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 19, 53, 75 та 97, г) CDR1 варіабельної ділянки легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 22, 56, 78 та 100, е) CDR2 варіабельної ділянки легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 23, 57, 79 та 101, та ф) CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 24, 58, 80 та 102. Химерний рецептор антигену може додатково містити щонайменше один коstimулюючий домен. Також винахід належить до химерного рецептора антигену за п. 1, що додатково містить щонайменше один домен активації.

У деяких варіантах реалізації даний винахід належить до химерних рецепторів антигенів, які на щонайменше приблизно 75 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 85 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 %, щонайменше приблизно 96 %, щонайменше приблизно 97 %, щонайменше приблизно 98 %, щонайменше приблизно 99 % або 100 % ідентичні химерним рецепторам антигенів, представленим у даному описі.

Даний винахід також належить до химерних рецепторів антигенів, що містять не більше 8 амінокислотних замін.

У деяких варіантах реалізації костимулюючий домен містить сигнальний домен (або іншу підходящу ділянку) CD28, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, білка 1 програмованої смерті (PD-1), індукцйбельного костимулятора Т-клітин (ICOS), асоційованого з функцією лімфоцитів антигену-1 (LFA-1, CD1-1a/CD18), CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-епсилон, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig-альфа (CD79a), DAP-10, Fc-рецептора гамма, молекули MHC класу I, білків-рецепторів ФНП, білка імуноглобуліну, рецептора цитокіну, інтегринів, сигнальних молекул активації лімфоцитів (білків SLAM), активуючих рецепторів NK-клітин, BTLA, рецептора Toll ліганду, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GTR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8 альфа, CD8 бета, IL-2R бета, IL-2R гамма, IL-7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CDI Id, ITGAE, CD103, ITGAL, CDI-1a, LFA-1, ITGAM, CDI-1b, ITGAX, CDI-1c, ITGB1, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, ліганду, що специфічно зв'язується з CD83, або будь-яку їх комбінацію.

У деяких варіантах реалізації костимулюючий домен може містити повністю або частково нуклеотидну послідовність 4-1BB, що являє собою SEQ ID NO: 141 та відповідну амінокислотну послідовність, яка являє собою SEQ ID NO: 142. У інших варіантах реалізації костимулюючий домен може містити повністю або частково амінокислотну послідовність OX40, що являє собою SEQ ID NO: 143. Див. також Hombach et al., *Oncoimmunology*. 2012 Jul. 1; 1(4): 458-466. У інших варіантах реалізації костимулюючий домен може містити цілу молекулу ICOS або її ділянку, як описано у Guedan et al., August 14, 2014; *Blood*: 124 (7) та Shen et al., *Journal of Hematology & Oncology* (2013) 6:33. У інших варіантах реалізації костимулюючий домен може містити цілу молекулу або ділянку CD27, як описано у Song et al., *Oncoimmunology*. 2012 Jul. 1; 1(4): 547-549.

Кращі варіанти реалізації включають введення у CAR згідно із даним винаходом однієї або більше із наступних послідовностей: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6 та SEQ ID NO: 8. Додаткові кращі варіанти реалізації включають введення у CAR згідно із даним винаходом послідовності, що являє собою SEQ ID NO: 14.

У інших варіантах реалізації домен активації містить CD3, переважно CD3-дзета, більш переважно CD3-дзета, що містить послідовність, що являє собою SEQ ID NO: 10.

У інших варіантах реалізації даний винахід належить до химерного рецептора антигену, що містить антигензв'язуючу молекулу, що додатково містить SEQ ID NO: 2 та що додатково містить SEQ ID NO: 10.

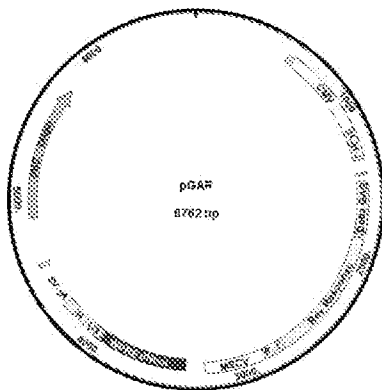
Даний винахід також належить до виділених полінуклеотидів, що кодують химерні рецептори антигенів, та до векторів, що містять зазначені полінуклеотиди. Будь-який вектор, відомий у даній галузі техніки, може підходити для даного винаходу. У деяких варіантах реалізації вектор являє собою вірусний вектор. У деяких варіантах реалізації вектор являє собою ретровірусний вектор (такий як pMSVG1), ДНК-вектор, вектор на основі вірусу лейкозу мишей, SFG-вектор, плазмід, РНК-вектор, аденовірусний вектор, бакуловірусний вектор, вектор на основі вірусу Епштейна-Барра, паповавірусний вектор, вектор на основі вірусу осповакцини, вектор на основі вірусу простого герпесу, аденоасоційований вірусний вектор (AAV), лентівірусний вектор (такий як pGAR) або будь-яку їх комбінацію. Послідовність pGAR є наступною:

```
CTGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGA
CCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCTCGCCACG
TTCGCGCGGCTTTCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTT
ACGGCACCTCGACCCCAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTACGTAAGTGGGCCATCGCCCTGA
TAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAACT
GGAACAACACTCAACCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCGGCC
TATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGCTTA
CAATTTGCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCCTCTTC
GCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGG
GTTTTCCAGTCACGACGTTGTAACGACGCGCCAGTGAATTGTAATACGACTCACTATAGGGCG
ACCCGGGGGATGGCGCGCCAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTT
CCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCCATTTG
ACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGT
GGAGTATTTACGGTAAACTGCCCCTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCC
```

CTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGAC
 TTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGCTGATGCGGTTTTGGCAG
 TACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGA CTACG GGGATTTC CAAAGTCTCCACCCATTGACG
 TCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCC
 5 CCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTGGTTTAG
 TGAACCGGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAAC
 CCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTG
 TGA CTCTGGTA ACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTGGCG
 CCCGAACAGGGACTTGAAAGCGAAAGGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGGACTCGGCT
 10 TGCTGAAGCGCGCACGGCAAGAGGCGAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGCCAAAAATTTTGAC
 TAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGTATTAAGCGGGGGAGAATTAG
 ATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGAAAGAAAAAATATAAATTAACATATAG
 TAGGGCAAGCAGGAGCTAGAACGATTTCGCACTTAATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGG
 CTGTAGACAAATACTGGGACAGCTACAACCATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGA ACTTAGATCAT
 15 TATATAATACAGTAGCAACCTCTATTGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGAA
 GCTTTAGACAAGATAGAGGAAGAGCAAAACAAAAGTAAGACCACCGCACAGCAAGCCGCCGCTG
 ATCTTCAGACCTGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAATTATATAAATATAAAGT
 AGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGCACCACCAAGGCAAAGAGAAGAGTGGTGCAGAGAGAA
 AAAAGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCTTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGG
 20 GCGCAGCGTCAATGACGCTGACGGTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCA
 GAACAATTTGCTGAGGGCTATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGTCTGGGGCATC
 AAGCAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGATCAACAGCTCCTGGGGA
 TTTGGGGTTGCTCTGGAAA ACTCATTTGCACCACTGCTGTGCCTTGG AATGCTAGTTGGAGTAAT
 AAATCTCTGGAACAGATTTTGAATCACACGACCTGGATGGAGTGGGACAGAGAAATTAACAATTA
 25 CACAAGCTTAATACACTCCTTAATTGAAGAATCGCAAAACCAGCAAGAAAAGAATGAACAAGAATT
 ATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGTTTGTGGAATTGGTTTAACATAACAAATTGGCTGTGGTATAT
 AAAATTATTCATAATGATAGTAGGAGGCTTGGTAGGTTTAAGAATAGTTTTTGCTGTACTTTCTATA
 GTGAATAGAGTTAGGCAGGGATATTCACCATTATCGTTTCAGACCCACCTCCCAACCCCGAGGG
 GACCCGACAGGCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCCATTC
 30 GATTAGTGAACGGATCTCGACGGTATCGGTTAACTTTTAAAAGAAAAGGGGGGATTGGGGGGTA
 CAGTGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAACTAAAGAATTACAAAAAC
 AAATTACAAAATTCAAAATTTTATCGCGATCGCGGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAA
 GCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGAAGGCATGGAAAATACATAACTGAGAATAGAGAAGTTGAG
 ATCAAGGTTAGGAACAGAGAGACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTT
 35 CCTGCCCGCGCTCAGGGCCAAGAAGATGTTCCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTTT
 TAGAGAACCATCAGATGTTTTCCAGGATGCCCAAGGACCTGAAAATGACCTGTGCCTTATTTGA
 ACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTGCGCGCTTCTGCTCCCGAGCTCAATAAAAGA
 GCCCACAACCCCTCACTCGGCGCGCCAGTCCTTCGAAGTAGATCTTTGTGATCCTACCATCCA
 CTGACACACCCGCCAGCGGCGGCTGCCAAGCTTCGAGCTCTCGAATTAATTCACGGTACCCA
 40 CCATGGCCTAGGGAGACTAGTCGAATCGATATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTG
 ACTGGTATTCTTA ACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATC
 ATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTTCTCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTA
 TGAGGAGTTGTGGCCGTTGTGAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGTGCTGACGCAACC
 CCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTCCGGGACTTTGCTTTCCCCCTCC
 45 CTATTGCCACGGCGGA ACTCATCGCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGT
 TGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAGCTGACGTCCTTTTCATGGCTGCTCGCCTG
 TGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCTTCGGCCCTCAATCCAGCG
 GACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCGCGCTCTTCGCCCTTCGCCCTC
 AGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCTCCCGCCTGGTTAATTAAAGTACCTTTAAGACCAA
 50 TGACTTACAAGGCAGCTGTAGATCTTAGCCACTTTTTAAAAGAAAAGGGGGGACTGGAAGGGCG
 AATTCACCTCCCAACGAAGACAAGATCTGCTTTTTGCTTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGAT
 CTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTT
 GAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTA ACTAGAGATCCCTCAGACCC
 TTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGGCATGCCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTG
 55 GACAAACCACA ACTAG AATGCAGTGA AAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTT
 TATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCA TTTTATGTTTCA
 GGTT CAGGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTTGGCGGCCATCGTCGAGGTTCCCTTTAGTGAGGG
 TTAATTGCGAGCTTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCCTGTGTGAAATTTATCCGCTCACA
 ATTCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCT
 60 AACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCAGTCGGGAAACCTGTGCTGCCAGCT

GCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGTTTGCGTATTGGGCGCTCTTCCGCTTC
 CTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCTTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAA
 GGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGC
 CAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCC
 5 CTGACGAGCATCACAATAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAG
 ATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCCTGCCGCTTACC
 GGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGT
 ATCTCAGTTCGGTGTAGGTGCTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTACGCC
 CGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACCTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCG
 10 CCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAG
 TTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCT
 GAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGT
 AGCGGTGGTTTTTTTTGTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCC
 TTTGATCTTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCA
 15 TGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAATAAATGAAGTTTTAAATCAATCTA
 AAGTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGC
 GATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGG
 AGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAG
 ATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCTGCAACTTTATC
 20 CGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTT
 TGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCTGTTTGGTATGGCTTCA
 TTCAGCTCCGGTTCCTAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGT
 TAGCTCCTTCGGTCTCCGATCGTTGTGAGAAGTAAGTTGGCCGAGTGTTATCACTCATGGTTA
 TGGCAGCACTGCATAATTCTTACTGTGATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAG
 25 TACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAAT
 ACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAACGTTCTTCGG
 GGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGACCCC
 AACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAA
 TGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCTTTTCAAT
 30 ATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAA
 TAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCAC

Карта вектору рGAR представлена нижче:



35

Підходящі додаткові типові вектори включають, наприклад, pBABE-puro, pBABE-neo largeTcDNA, pBABE-hygro-hTERT, pMKO.1 GFP, MSCV-IRES-GFP, pMSCV PIG (пуста плазмідна Puro IRES GFP), pMSCV-loxp-dsRed-loxp-eGFP-Puro-WPRE, MSCV IRES Luciferase, pMIG, MDH1-PGK-GFP_2.0, TtRMPVIR, pMSCV-IRES-mCherry FP, pRetroX GFP T2A Cre, pRXTN, pLncEXP та pLXIN-Luc.

40

Типові імунні клітини включають, але не обмежуються перерахованими, Т-клітини, лімфоцити, інфільтруючі пухлину (TIL), NK-клітини, експресуючі TCR-клітини, дендритні клітини або NK-Т-клітини. Т-клітини можуть бути аутологічними, алогенними або гетерологічними. У інших варіантах реалізації даний винахід належить до фармацевтичних композицій, що містять імунні клітини відповідно до даного опису.

45

У деяких варіантах реалізації даний винахід належить до антигензв'язуючих молекул (та химерних рецепторів антигенів, що містять ці молекули), які містять щонайменше одну з:

(а) ділянки VH, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 16, та ділянки VL, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 21;

(b) ділянки VH, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 50, та ділянки VL, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 55;

(c) ділянки VH, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 72, та ділянки VL, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 77;

5 (d) ділянки VH, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 94, та ділянки VL, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 99;

та де ділянка або ділянки VH та VL зв'язані за допомогою щонайменше одного лінкеру. Даний винахід також належить до химерних рецепторів антигенів та/або антигензв'язуючих молекул, що містять не більше 8 амінокислотних замін.

10 Лінкер може являти собою, наприклад, полігліциновий лінкер, такий як GGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 130) або GGGGSGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 145).

У інших варіантах реалізації даний винахід належить до антигензв'язуючих молекул (та химерних рецепторів антигенів, що містять ці молекули), де лінкер містить щонайменше одну з послідовностей SEQ ID NO: 130 та SEQ ID NO: 132.

У деяких варіантах реалізації даний винахід належить до антигензв'язуючих молекул та/або химерних рецепторів антигенів, які на щонайменше приблизно 75 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 85 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 %, щонайменше приблизно 96 %, щонайменше приблизно 97 %, щонайменше приблизно 98 %, 20 щонайменше приблизно 99 % або 100 % ідентичні антигензв'язуючим молекулам та/або химерним рецепторам антигенів, представленим у даному описі.

У інших варіантах реалізації даний винахід належить до виділених полінуклеотидів, які містять щонайменше одну з послідовностей: SEQ ID NO: 27; SEQ ID NO: 31; SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 47; SEQ ID NO: 61; SEQ ID NO: 65; SEQ ID NO: 69; 25 SEQ ID NO: 83; SEQ ID NO: 87; SEQ ID NO: 91; SEQ ID NO: 105; SEQ ID NO: 109; SEQ ID NO: 113; SEQ ID NO: 117; SEQ ID NO: 121 та SEQ ID NO: 125.

У деяких варіантах реалізації даний винахід належить до виділених полінуклеотидів, які на щонайменше приблизно 75 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 85 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 %, щонайменше приблизно 96 %, 30 щонайменше приблизно 97 %, щонайменше приблизно 98 %, щонайменше приблизно 99 % або 100 % ідентичні полінуклеотидам, представленим у даному описі.

Даний винахід також належить до векторів, які містять ці полінуклеотиди, а також до клітин, трансдукованих із застосуванням цих векторів.

У інших варіантах реалізації даний винахід належить до виділених поліпептидів, що містять амінокислотну послідовність, яка являє собою щонайменше одну з: SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 32; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 48; SEQ ID NO: 62; SEQ ID NO: 66; SEQ ID NO: 70; SEQ ID NO: 84; SEQ ID NO: 88; SEQ ID NO: 92; SEQ ID NO: 106; SEQ ID NO: 110; SEQ ID NO: 114; SEQ ID NO: 118; SEQ ID NO: 122 та SEQ ID NO: 126. У інших варіантах реалізації даний винахід належить до векторів, які кодують ці поліпептиди, до імунних клітин, що 40 містять ці поліпептиди. Кращі імунні клітини включають Т-клітини, лімфоцити, інфільтруючі пухлину (TIL), NK-клітини, експресуючі TCR-клітини, дендритні клітини або NK-Т-клітини. Т-клітини можуть бути аутологічними, алогенними або гетерологічними. Даний винахід також належить до химерних рецепторів антигенів, що містять не більше 8 амінокислотних замін.

У інших варіантах реалізації даний винахід належить до виділених полінуклеотидів, які кодують химерний рецептор антигену (CAR) або Т-клітинний рецептор (TCR), що містить антигензв'язуючу молекулу, яка специфічно зв'язується з CLL-1, при цьому зазначена антигензв'язуюча молекула містить CDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 19, 53, 75 та 97. Даний винахід також належить до химерних рецепторів антигенів, що містять не більше 8 50 амінокислотних замін. Зазначені полінуклеотиди можуть додатково містити домен активації. У кращих варіантах реалізації домен активації являє собою CD3, більш переважно CD3-дзета, більш переважно амінокислотну послідовність, що являє собою SEQ ID NO: 9.

У інших варіантах реалізації даний винахід включає костимулюючий домен, що містить сигнальний домен (або іншу підходящу ділянку) CD28, CD28T, OX40, 4-1BB/CD137, CD2, CD3 55 (альфа, бета, дельта, епсилон, гамма, дзета), CD4, CD5, CD7, CD9, CD16, CD22, CD27, CD30, CD33, CD37, CD40, CD45, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, PD-1, ICOS, асоційованого з функцією лімфоцитів антигену-1 (LFA-1 (CD11a/CD18), CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT (члена 14 суперсімейства фактора некрозу пухлин; TNFSF14), NKG2C, Ig-альфа (CD79a), DAP-10, Fc-рецептора гамма, молекули MHC класу I, ФНП, TNF α , інтегрину, сигнальної 60 молекули активації лімфоцитів, BTLA, рецептора Toll ліганду, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1,

GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL-2R-бета, IL-2R-гамма, IL-7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CDI-Id, ITGAE, CD103, ITGAL, CDI-Ia, LFA-1, ITGAM, CDI-Ib, ITGAX, CDI-Ic, ITGBI, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, ліганду CD83 або їх фрагменти або комбінації. Кращі костимулюючі домени перераховані нижче у тексті даного опису.

У інших варіантах реалізації даний винахід належить до виділених полінуклеотидів, які кодують химерний рецептор антигену (CAR) або Т-клітинний рецептор (TCR), що містить антигензв'язуючу молекулу, яка специфічно зв'язується з CLL-1, при цьому зазначена антигензв'язуюча молекула містить CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL), що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 24, 58, 80 та 102. Зазначений полінуклеотид може додатково містити домен активації. Зазначений полінуклеотид може додатково містити костимулюючий домен.

У інших варіантах реалізації даний винахід належить до виділених полінуклеотидів, які кодують химерний рецептор антигену (CAR) або Т-клітинний рецептор (TCR), що містить антигензв'язуючу молекулу, яка специфічно зв'язується з CLL-1, при цьому важкий ланцюг зазначеної антигензв'язуючої молекули містить CDR1 (SEQ ID NO: 17), CDR2 (SEQ ID NO: 18) та CDR3 (SEQ ID NO: 19), а легкий ланцюг зазначеної антигензв'язуючої молекули містить CDR1 (SEQ ID NO: 22), CDR2 (SEQ ID NO: 23) та CDR3 (SEQ ID NO: 24).

У деяких варіантах реалізації даний винахід належить до виділених полінуклеотидів, які на щонайменше приблизно 75 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 85 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 %, щонайменше приблизно 96 %, щонайменше приблизно 97 %, щонайменше приблизно 98 %, щонайменше приблизно 99 % або 100 % ідентичні описаним вище послідовностям.

У інших варіантах реалізації даний винахід належить до виділених полінуклеотидів, які кодують химерний рецептор антигену (CAR) або Т-клітинний рецептор (TCR), що містить антигензв'язуючу молекулу, яка специфічно зв'язується з CLL-1, при цьому важкий ланцюг зазначеної антигензв'язуючої молекули містить CDR1 (SEQ ID NO: 51), CDR2 (SEQ ID NO: 52) та CDR3 (SEQ ID NO: 53), а легкий ланцюг зазначеної антигензв'язуючої молекули містить CDR1 (SEQ ID NO: 56), CDR2 (SEQ ID NO: 57) та CDR3 (SEQ ID NO: 58).

У деяких варіантах реалізації даний винахід належить до виділених полінуклеотидів, які на щонайменше приблизно 75 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 85 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 %, щонайменше приблизно 96 %, щонайменше приблизно 97 %, щонайменше приблизно 98 %, щонайменше приблизно 99 % або 100 % ідентичні описаним вище послідовностям.

У інших варіантах реалізації даний винахід належить до виділених полінуклеотидів, які кодують химерний рецептор антигену (CAR) або Т-клітинний рецептор (TCR), що містить антигензв'язуючу молекулу, яка специфічно зв'язується з CLL-1, при цьому важкий ланцюг зазначеної антигензв'язуючої молекули містить CDR1 (SEQ ID NO: 73), CDR2 (SEQ ID NO: 74) та CDR3 (SEQ ID NO: 75), а легкий ланцюг зазначеної антигензв'язуючої молекули містить CDR1 (SEQ ID NO: 78), CDR2 (SEQ ID NO: 79) та CDR3 (SEQ ID NO: 80).

У деяких варіантах реалізації даний винахід належить до виділених полінуклеотидів, які на щонайменше приблизно 75 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 85 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 %, щонайменше приблизно 96 %, щонайменше приблизно 97 %, щонайменше приблизно 98 %, щонайменше приблизно 99 % або 100 % ідентичні описаним вище послідовностям.

У інших варіантах реалізації даний винахід належить до виділених полінуклеотидів, які кодують химерний рецептор антигену (CAR) або Т-клітинний рецептор (TCR), що містить антигензв'язуючу молекулу, яка специфічно зв'язується з CLL-1, при цьому важкий ланцюг зазначеної антигензв'язуючої молекули містить CDR1 (SEQ ID NO: 95), CDR2 (SEQ ID NO: 96) та CDR3 (SEQ ID NO: 97), а легкий ланцюг зазначеної антигензв'язуючої молекули містить CDR1 (SEQ ID NO: 100), CDR2 (SEQ ID NO: 101) та CDR3 (SEQ ID NO: 102).

У деяких варіантах реалізації даний винахід належить до виділених полінуклеотидів, які на щонайменше приблизно 75 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 85 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 %, щонайменше приблизно 96 %, щонайменше приблизно 97 %, щонайменше приблизно 98 %, щонайменше приблизно 99 % або 100 % ідентичні описаним вище послідовностям.

У інших варіантах реалізації даний винахід належить до виділених полінуклеотидів, які кодують химерний рецептор антигену (CAR) або Т-клітинний рецептор (TCR), що містить антигензв'язуючу молекулу, яка специфічно зв'язується з CLL-1, при цьому зазначена антигензв'язуюча молекула містить:

5 (а) ділянку, що визначає комплементарність (CDR), 1 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), що містить амінокислотну послідовність GX2X3X4X5X6X7X8X9 (SEQ ID NO: 134), де X2 являє собою G, F або Y; X3 являє собою S або T; X4 являє собою I, F або L; X5 являє собою S або T; X6 є відсутнім або являє собою S; X7 є відсутнім або являє собою G; X8 є відсутнім або являє собою E або G та X9 являє собою F, L або Y;

10 (b) ділянку, що визначає комплементарність (CDR), 2 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), що містить амінокислотну послідовність X1X2X3X4X5X6 (SEQ ID NO: 135), де X1 являє собою D, H, S або Y; X2 являє собою H, P або Y; X3 являє собою D, E або S; X4 являє собою D або G; X5 являє собою G або S та X6 є відсутнім або являє собою D або E;

15 (c) ділянку, що визначає комплементарність (CDR), 3 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), що містить амінокислотну послідовність X1X2X3X4X5X6X7X8X9X10X11X12DY (SEQ ID NO: 136), де X1 являє собою E або L; X2 являє собою R, S або V; X3 являє собою R або Y; X4 являє собою C, G або S; X5 є відсутнім або являє собою G або I; X6 є відсутнім або являє собою G; X7 є відсутнім або являє собою D; X8 є відсутнім або являє собою C; X9 є відсутнім або являє собою W або Y; X10 є відсутнім або являє собою P або S; X11 є відсутнім або являє собою G або Y та X12 являє собою F або R;

20 (d) CDR1 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL), що містить амінокислотну послідовність X1ASQX5X6X7X8X9LX11 (SEQ ID NO: 137), де X1 являє собою Q або R; X5 являє собою D або S; X6 являє собою I або V; X7 являє собою N або S; X8 являє собою N або S; X9 являє собою F, L або Y та X11 являє собою N або T;

25 (e) CDR2 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL), що містить амінокислотну послідовність X1ASX4X5X6X7 (SEQ ID NO: 138), де X1 являє собою D або G; X4 являє собою N, S або T; X5 являє собою L або R; X6 являє собою A, E або K та X7 являє собою S або T; та/або

(f) CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL), що містить амінокислотну послідовність QQX3X4X5X6PX8T (SEQ ID NO: 139), де X3 являє собою S або Y; X4 являє собою D, G або Y; X5 являє собою N, S або T; X6 являє собою L, T або Y та X8 являє собою F або I.

Даний винахід також належить до антигензв'язуючих молекул проти CLL-1, що містять щонайменше одну послідовність CDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга або CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга, представлену у даному описі. Даний винахід також належить до антигензв'язуючих молекул проти CLL-1, що містять щонайменше послідовності CDR1, CDR2 та CDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга відповідно до даного опису. Даний винахід також належить до антигензв'язуючих молекул проти CLL-1, що містять щонайменше послідовності CDR1, CDR2 та CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга відповідно до даного опису. Даний винахід також належить до антигензв'язуючих молекул проти CLL-1, що містять як послідовності CDR1, CDR2, CDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга, так і послідовності CDR1, CDR2 та CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга відповідно до даного опису.

Даний винахід також належить до способів лікування захворювання або розладу у суб'єкта, який цього потребує, що включає введення зазначеному суб'єкту антигензв'язуючих молекул, CAR, TCR, полінуклеотидів, векторів, клітин або композицій згідно з даним винаходом. Підходящі захворювання включають, але не обмежуються перерахованими, гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), хронічний мієлогенний лейкоз (ХМЛ), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (ХММЛ), ювенільний мієломоноцитарний лейкоз, атиповий хронічний мієлоїдний лейкоз, гострий промієлоцитарний лейкоз (ГПЛ), гострий монобластний лейкоз, гострий еритроїдний лейкоз, гострий мегакаріобластний лейкоз, мієлодиспластичний синдром (МДС), мієлопроліферативне захворювання, мієлоїдне новоутворення, мієлоїдну саркому, бластичне плазмочитоїдне дендритне клітинне новоутворення (BPDCN) або їх комбінації. Додаткові захворювання включають запальні та/або аутоімунні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, псоріаз, алергія, астма, хвороба Крона, ЗЗК, СПК, фіброміалгія, мастоцитоз та целіакія.

На фіг. 1 показана експресія CLL-1 у різних лініях ракових клітин.

На фіг. 2 показана експресія CAR проти CLL-1, що визначається за білком L, через 6 годин після електропорації мПНК.

На фіг. 3 показані результати аналізу вивільнення цитокінів з різних конструйованих Т-клітин, які експресують CAR проти CLL-1, через 24 години після електропорації мПНК.

На фіг. 4 показана цитолітична активність різних конструйованих Т-клітин, які експресують CAR проти CLL-1, через 24 години після електропорації мПНК.

На фіг. 5 показана цитолітична активність різних конструйованих Т-клітин, які експресують CAR проти CLL-1, через 24 години після електропорації мРНК.

На фіг. 6 показана експресія CAR проти CLL-1, що визначається за білком L, на 12 день після трансдукції.

5 На фіг. 7 показані результати аналізу вивільнення цитокінів з Т-клітин, які експресують CAR проти CLL-1, після спільного культивування впродовж 16 годин з різними лініями клітин-мішеней.

На фіг. 8 показана цитолітична активність Т-клітин, які експресують CAR проти CLL-1, після спільного культивування впродовж 16 годин та 40 годин з різними лініями клітин-мішеней.

10 На фіг. 9A-9D представлені вирівнювання послідовностей антигензв'язуючих молекул проти CLL-1 відповідно до даного винаходу. CDR позначені за допомогою рамок.

На фіг. 10 представлені результати вимірювань методом біолюмінесцентної візуалізації на мишах NSG, підданих дії CAR згідно з даним винаходом.

15 Слід розуміти, що химерні рецептори антигенів (CAR або CAR-T) та Т-клітинні рецептори (TCR) являють собою рецептори, створені методами генетичної інженерії. Ці конструйовані рецептори можуть легко бути введені у імунні клітини та експресуватися імунними клітинами, включаючи Т-клітини, із застосуванням способів, відомих у даній галузі техніки. За допомогою CAR той самий рецептор може бути запрограмований як на розпізнавання конкретного антигену, так і, при зв'язуванні із цим антигеном, на активацію імунної клітини для атаки та
20 руйнування клітини, що несе цей антиген. У випадку, коли ці антигени присутні на пухлинних клітинах, імунна клітина, яка експресує CAR, може націлюватися на пухлинну клітину та знищувати її.

CAR можуть бути сконструйовані для зв'язування з антигеном (таким як антиген клітинної поверхні) шляхом включення у них антигензв'язуючої молекули, яка взаємодіє із цим антигеном-мішенню. Переважно, антигензв'язуюча молекула являє собою фрагмент специфічного до цього антигену антитіла та, більш переважно, один або більше одноланцюгових фрагментів антитіла («scFv»). scFv являє собою одноланцюговий фрагмент антитіла, що містить з'єднані одна з іншою варіабельні ділянки важкого та легкого ланцюгів антитіла. Див. патенти США №№ 7741465 та 6319494, а також Eshhar et al., *Cancer Immunol Immunotherapy* (1997) 45: 131-136.
30 scFv зберігає здатність вихідного антитілу до специфічної взаємодії з антигеном-мішенню. scFv є кращими для застосування у химерних рецепторах антигенів, оскільки вони можуть бути сконструйовані для експресії у вигляді частини єдиного ланцюга разом з іншими компонентами CAR. Там же. Див. також Krause et al., *J. Exp. Med.*, Volume 188, No. 4, 1998 (619-626); Finney et al., *Journal of Immunology*, 1998, 161: 2791-2797. Слід розуміти, що антигензв'язуюча молекула звичайно міститься усередині позаклітинної ділянки CAR, таким чином, що вона здатна розпізнавати та зв'язувати цільовий антиген. Біспецифічні та мультиспецифічні CAR, що мають специфічності більш ніж до однієї цільової мішені, знаходяться у межах даного винаходу.

Костимулюючі домени.

Химерні рецептори антигенів можуть містити костимулюючі (сигнальні) домени для збільшення їх активності. Див. патенти США №№ 7741465 та 6319494, а також Krause et al. і Finney et al. (див. вище), Song et al., *Blood* 119:696-706 (2012); Kalos et al., *Sci Transl. Med.* 3:95 (2011); Porter et al., *N. Engl. J. Med.* 365:725-33 (2011) та Gross et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 56:59-83 (2016). Наприклад, CD28 являє собою природний костимулюючий білок, виявлений на Т-клітинах. У даному описі представлені різні костимулюючі молекули, але слід
45 розуміти, що додаткові костимулюючі молекули також включені у обсяг даного винаходу.

Повна природна амінокислотна послідовність CD28 описана як еталонна послідовність NP_006130.1 у базі даних NCBI. Повна природна нуклеотидна послідовність CD28 описана як еталонна послідовність NM_006139.1 у базі даних NCBI.

Деякі домени CD28 були використані для химерних рецепторів антигенів. Відповідно до даного винаходу було виявлено, що новий конструйований позаклітинний (шарнірний) домен CD28, який називається «CD28T», неочікувано забезпечує деякі переваги при застосуванні у конструкції CAR. Ця конструкція демонструє здатність зберігати (та у деяких випадках перевершувати) властивості CAR, що містять CD28, незважаючи на усікання (видалення) декількох амінокислот з послідовності позаклітинної ділянки CD28. Ці переваги включають еквівалентну або краще вироблення цитокінів, еквівалентну або кращу цитолітичну активність та/або еквівалентні або кращі рівні експресії CAR.
55

Нуклеотидна послідовність молекули CD28T, яка містить позаклітинний домен та трансмембранний та внутрішньоклітинний домени CD28, являє собою SEQ ID NO: 1:

60 CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGCT
ACCCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCTAGTGGGTGGAGTCCTCGCT

TGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTAGATCCAAAAGAAGCCGCCT
GCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAG
CCTTACGCACACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGC

Відповідна амінокислотна послідовність являє собою SEQ ID NO: 2:

5 LDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSK
RSRLLHSDYM NMTPRRPGPT RKHYQPYAPP RDFAAAYS

Нуклеотидна послідовність позаклітинної ділянки CD28Т являє собою SEQ ID NO: 3:

CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTC
ACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCA

10 Відповідна амінокислотна послідовність позаклітинного домену CD28Т являє собою SEQ ID
NO: 4: LDNEKSNGTI IHVKGKHLCP SPLFPGPSKP

Нуклеотидна послідовність трансмембранного домену CD28 являє собою SEQ ID NO: 5:

TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGC
TTTTATAATCTTCTGGGTT

15 Амінокислотна послідовність трансмембранного домену CD28 являє собою SEQ ID NO: 6:
FWVLVVVGGV LACYSLLVTV AFIIFWV

Нуклеотидна послідовність внутрішньоклітинного сигнального домену CD28 являє собою
SEQ ID NO: 7:

20 AGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGG
CCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGC

Амінокислотна послідовність внутрішньоклітинного сигнального домену CD28 являє собою
SEQ ID NO: 8:

RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYS

25 Додаткові послідовності CD28, які підходять для застосування згідно з даним винаходом,
включають нуклеотидну послідовність CD28, що являє собою SEQ ID NO: 11:

ATTGAGGTGATGTATCCACCGCCTTACCTGGATAACGAAAAGAGTAACGGTACCATCATTAC
GTGAAAGGTAAACACCTGTGTCTTCTCCCTCTTCCCCGGGCCATCAAAGCCC

Відповідна амінокислотна послідовність являє собою SEQ ID NO: 12:

IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKP

30 Слід розуміти, що даний винахід належить до антигензв'язуючих молекул, CAR, TCR та
подібних їм, які містять щонайменше одну виділену нуклеотидну послідовність SEQ ID NO: 1
або SEQ ID NO: 3. Також слід розуміти, що даний винахід належить до антигензв'язуючих
молекул, CAR, TCR та подібних їм, де позаклітинна ділянка складається з щонайменше однієї
виділеної нуклеотидної послідовності SEQ ID NO: 1 або SEQ ID NO: 3. Крім того, слід розуміти,
35 що даний винахід належить до антигензв'язуючих молекул, CAR, TCR та подібних їм, де
позаклітинна ділянка складається, по суті, з щонайменше однієї виділеної нуклеотидної
послідовності SEQ ID NO: 1 або SEQ ID NO: 3.

Слід розуміти, що даний винахід належить до антигензв'язуючих молекул, CAR, TCR та
подібних їм, які містять щонайменше одну амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2 або SEQ
40 ID NO: 4. Також слід розуміти, що даний винахід належить до антигензв'язуючих молекул, CAR,
TCR та подібних їм, де позаклітинна ділянка складається з щонайменше однієї амінокислотної
послідовності SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 4. Також слід розуміти, що даний винахід належить
до антигензв'язуючих молекул, CAR, TCR та подібних їм, де позаклітинна ділянка складається,
по суті, з щонайменше однієї амінокислотної послідовності SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 4.

45 Інше підходяще джерело позаклітинних та/або трансмембранних доменів може бути
отримане з (або відповідати) деяких ділянок або всієї молекули CD8. Нуклеотидна послідовність
підходящого позаклітинного та трансмембранного домену CD8 являє собою SEQ ID NO: 13:

50 GCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATTTAGTCACTTTGTACCAGTGTTCTTGCCGGCT
AAGCCTACTACCACACCCGCTCCACGGCCACCTACCCAGCTCCTACCATCGCTTCACAGCCTC
TGTCCTGCGCCCAGAGGCTTGCCGACCGGCCGAGGGGGCGCTGTTTCATACCAGAGGACTGG
ATTTGCGCTGCGATATCTATATCTGGGCACCCCTGGCCGGAACCTGCGGGCGTACTCCTGCTGTC
CCTGGTCATCACGCTCTATTGTAATCACAGGAAC

Відповідна амінокислотна послідовність являє собою SEQ ID NO: 14:

55 AAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA
CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN

Слід розуміти, що підходящі коstimулюючі домени у межах даного винаходу можуть бути
отримані з (або відповідати), наприклад, CD28, CD28Т, ОХ40, 4-1BB/CD137, CD2, CD3 (альфа,
бета, дельта, епсилон, гамма, дзета), CD4, CD5, CD7, CD9, CD16, CD22, CD27, CD30, CD33,
CD37, CD40, CD45, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, PD-1, ICOS, асоційованого з
60 функцією лімфоцитів антигену-1 (LFA-1 (CD11a/CD18), CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT (члена 14

суперсімейства фактора некрозу пухлин; TNFSF14), NKG2C, Ig-альфа (CD79a), DAP-10, Fc-рецептора гамма, молекули MHC класу I, ФНП, TNF α , інтегрину, сигнальної молекули активації лімфоцитів, BTLA, рецептору Toll ліганду, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL-2R-бета, IL-2R-гамма, IL-7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CDI-Id, ITGAE, CD103, ITGAL, CDI-Ia, LFA-1, ITGAM, CDI-Ib, ITGAX, CDI-Ic, ITGBI, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, ліганду CD83 або їх фрагментів або комбінацій. Слід розуміти, що додаткові коstimулюючі молекули або їх фрагменти, не перераховані вище, включені у обсяг даного винаходу.

Домени активації.

CD3 являє собою елемент Т-клітинного рецептора на природних Т-клітинах, та було показано, що він є важливим внутрішньоклітинним активуючим елементом у CAR. У переважному варіанті реалізації CD3 являє собою CD3-дзета, нуклеотидна послідовність якого являє собою SEQ ID NO: 9:

```
AGGGTGAAGTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTA
TAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGA
CCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAG
AAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAG
GGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACAT
GCAAGCCCTGCCACCTAGG
```

Відповідна амінокислотна послідовність внутрішньоклітинного CD3-дзета являє собою SEQ ID NO: 10:

```
RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPR
RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
```

Орієнтація домену відносно клітини

Слід розуміти, що домени згідно із даним описом з погляду структури відповідають положенню відносно імунної або іншої клітини. Таким чином, ці домени можуть бути частиною (i) «шарнірного» або позаклітинного (EC) домену, (ii) трансмембранного (TM) домену та/або (iii) внутрішньоклітинного/цитоплазматичного домену (IC). Внутрішньоклітинний компонент часто містить, у тому числі, домен активації, такий як ділянка члена сімейства CD3, переважно CD3-дзета. Цей домен здатний активувати Т-клітину при зв'язуванні антигензв'язуючої молекули з її мішенню. Слід розуміти, що внутрішньоклітинний домен звичайно додатково містить одну або більше коstimулюючих молекул згідно із даним описом.

«Активация» або «стимуляція» у даному описі належить до первинної відповіді, яка індукується шляхом зв'язування активуючої молекули з її когнатним лігандом, при цьому зазначене зв'язування опосередковує подію передачі сигналу.

«Активуюча молекула» або «стимулююча молекула» належить до молекули на Т-клітині, наприклад, комплексу TCR/CD3, який специфічно зв'язується з когнатним стимулюючим лігандом, присутнім на антигенпрезентуючій клітині. Підходящі активуючі молекули описані у даному описі.

«Костимулююча молекула» у даному описі належить до молекули, яка забезпечує сигнал, який опосередковує Т-клітинну відповідь, що включає, але не обмежується перерахованими, проліферацію, активацію, диференціювання та т. п. Костимулюючі молекули можуть забезпечувати сигнал, який є доповненням до первинного сигналу, що забезпечується активуючою молекулою відповідно до даного опису.

Підходящі коstimулюючі молекули включають, але не обмежуються перерахованими, цілі молекули або ділянки CD28, CD28T, OX40, 4-1BB/CD137, CD2, CD3 (альфа, бета, дельта, епсилон, гамма, дзета), CD4, CD5, CD7, CD9, CD16, CD22, CD27, CD30, CD33, CD37, CD40, CD45, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, PD-1, ICOS, асоційованого з функцією лімфоцитів антигену-1 (LFA-1 (CD1 Ia/CD18), CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT (члену 14 суперсімейства фактора некрозу пухлин; TNFSF14), NKG2C, Igaальфа (CD79a), DAP-10, Fc-рецептора гамма, молекули MHC класу I, ФНП, TNF α , інтегрину, сигнальної молекули активації лімфоцитів, BTLA, рецептора Toll ліганду, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL2R-бета, IL2R-гамма, IL7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CDI-Id, ITGAE, CD103, ITGAL, CDI-Ia, LFA-1, ITGAM, CDI-Ib, ITGAX, CDI-Ic, ITGBI, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1

(CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, ліганду CD83 або їх фрагменти або комбінації. Слід розуміти, що шарнірна ділянка може містити деякі або всі з членів сімейства імуноглобулінів, такі як IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD, IgE, IgM або їх фрагмент.

У деяких варіантах реалізації позаклітинний домен розташований між антигензв'язуючою молекулою та трансмембранним доменом.

Приклади конструкцій CAR згідно з даним винаходом представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Назва конструкції	scFv	Шарнірний домен	Домен активації
24C1 CD28T	24C1	CD28T	CD3-дзета
24C1 CD28	24C1	CD28	CD3-дзета
24C1 CD8	24C1	CD8	CD3-дзета
24C8 CD28T	24C8	CD28T	CD3-дзета
24C8 CD28	24C8	CD28	CD3-дзета
24C8 CD8	24C8	CD8	CD3-дзета
20C5.1 CD28T	20C5.1	CD28T	CD3-дзета
20C5.1 CD28	20C5.1	CD28	CD3-дзета
20C5.1 CD8	20C5.1	CD8	CD3-дзета
20C5.2 CD28T	20C5.2	CD28T	CD3-дзета
20C5.2 CD28	20C5.2	CD28	CD3-дзета
20C5.2 CD8	20C5.2	CD8	CD3-дзета

Як було відзначено, конструйовані Т-клітини згідно із даним винаходом містять антигензв'язуючу молекулу (таку як scFv), позаклітинний домен (який може містити «шарнірний» домен), трансмембранний домен та внутрішньоклітинний домен. Внутрішньоклітинний домен може містити щонайменше частково домен активації, що переважно складається зі члена сімейства CD3, такого як CD3-дзета, CD3-епсилон, CD3-гамма або їх ділянки.

Також слід розуміти, що антигензв'язуюча молекула (наприклад, один або більше scFv) сконструйована таким чином, що вона розташована у позаклітинній ділянці молекули/конструкції, таким чином, що вона здатна розпізнавати та зв'язувати її мішень або мішені.

Позаклітинний домен. Позаклітинні домени, застосовувані, зокрема, згідно з даним винаходом, можуть бути отримані з (тобто містити) всіх або деяких з CD28, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, білка 1 програмованої смерті (PD-1), індукційного коstimулятора Т-клітин (ICOS), асоційованого з функцією лімфоцитів антигену-1 (LFA-1, CD11a/CD18), CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-епсилон, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig-альфа (CD79a), DAP-10, Fc-рецептора гамма, молекули МНС класу I, білків-рецепторів ФНП, білка імуноглобуліну, рецептора цитокіну, інтегринів, сигнальних молекул активації лімфоцитів (білків SLAM), активуючих рецепторів NK-клітин, BTLA, рецептора Toll ліганду, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFRR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRP1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL-2R-бета, IL-2R-гамма, IL-7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, ліганду, що специфічно зв'язується з CD83, або будь-якої їх комбінації. Позаклітинний домен може бути отриманий або з природного, або з синтетичного джерела.

Позаклітинні домени часто містять шарнірну ділянку, яку іноді називають «спейсерною» ділянкою. Згідно з даним винаходом можуть застосовуватися різні шарнірні ділянки, включаючи ділянки або похідні молекул відповідно до даного опису.

У деяких варіантах реалізації шарнірна ділянка містить амінокислотну послідовність, яка на щонайменше приблизно 75 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 85 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 %, щонайменше приблизно 96 %, щонайменше приблизно 97 %, щонайменше приблизно 98 %, щонайменше приблизно 99 % або

100 % ідентична амінокислотним послідовностям позаклітинного домену, представленим у даному описі.

У деяких варіантах реалізації шарнірна ділянка містить амінокислотну послідовність, яка на щонайменше приблизно 75 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 85 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 %, щонайменше приблизно 96 %, щонайменше приблизно 97 %, щонайменше приблизно 98 %, щонайменше приблизно 99% або 100 % ідентична амінокислотним послідовностям позаклітинного ділянки, представленим у даному описі.

Трансмембранний домен

CAR може бути сконструйований таким чином, що його трансмембранний домен є злитим з позаклітинним доменом CAR. Аналогічно, він може бути злитим із внутрішньоклітинним доменом CAR. У деяких випадках трансмембранний домен може бути вибраний або модифікований шляхом заміни амінокислоти, щоб уникнути зв'язування таких доменів із трансмембранними доменами тих же самих або інших поверхневих мембранних білків для мінімізації взаємодій з іншими членами рецепторного комплексу. Трансмембранний домен може бути отриманий або із природного, або із синтетичного джерела. У випадку природного джерела цей домен може бути отриманий з будь-якого пов'язаного з мембраною або трансмембранного білка. Трансмембранні ділянки, застосовувані, зокрема, відповідно до даного винаходу, можуть бути отримані з (містити або відповідати) CD28, CD28T, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, білка 1 програмувальної смерті (PD-1), індукційного коstimулятора Т-клітин (ICOS), асоційованого з функцією лімфоцитів антигену-1 (LFA-1, CD11a/CD18), CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-епсилон, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig-альфа (CD79a), DAP-10, Fc-рецептора гамма, молекули MHC класу I, білків-рецепторів ФНП, білка імуноглобуліну, рецептора цитокіну, інтегринів, сигнальних молекул активації лімфоцитів (білків SLAM), активуючих рецепторів NK-клітин, BTLA, рецептора Toll ліганду, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL-2R-бета, IL-2R-гамма, IL-7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, ліганду, що специфічно зв'язується з CD83, або будь-якої їх комбінації.

Необов'язково, короткі лінкери можуть утворювати зв'язки між будь-якими або деякими з позаклітинних, трансмембранних та внутрішньоклітинних доменів CAR.

У інших варіантах реалізації трансмембранний домен у CAR відповідно до даного винаходу являє собою трансмембранний домен CD8. У одному варіанті реалізації трансмембранний домен CD8 містить трансмембранну ділянку, якій відповідає нуклеотидна послідовність SEQ ID NO: 13. У іншому варіанті реалізації трансмембранний домен CD8 містить нуклеотидну послідовність, яка кодує амінокислотну послідовність трансмембранної ділянки, яка міститься всередині SEQ ID NO: 14.

У деяких варіантах реалізації трансмембранний домен у CAR відповідно до даного винаходу являє собою трансмембранний домен CD28. У одному варіанті реалізації трансмембранний домен CD28 містить нуклеотидну послідовність SEQ ID NO: 5. У одному варіанті реалізації трансмембранний домен CD28 містить нуклеотидну послідовність, яка кодує амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6. У іншому варіанті реалізації трансмембранний домен CD28 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6.

Внутрішньоклітинний (цитоплазматичний) домен. Внутрішньоклітинний (цитоплазматичний) домен конструйованих Т-клітин відповідно до даного винаходу може забезпечувати активацію щонайменше однієї з нормальних ефекторних функцій імунної клітини. Ефекторна функція Т-клітини, наприклад, може належати до цитолітичної активності або хелперної активності, включаючи секрецію цитокінів.

Слід розуміти, що підходящі внутрішньоклітинні молекули включають (тобто містять), але не обмежуються перерахованими, сигнальні домени, які отримані з (або відповідають) CD28, CD28T, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, білка 1 програмуваної смерті (PD-1), індукційного коstimулятора Т-клітин (ICOS), асоційованого з функцією лімфоцитів антигену-1 (LFA-1, CD11a/CD18), CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-епсилон, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig-альфа (CD79a), DAP-10, Fc-рецептора гамма, молекули MHC класу I, білків-рецепторів ФНП, білка імуноглобуліну, рецептора цитокіну, інтегринів, сигнальних

молекул активації лімфоцитів (білків SLAM), активуючих рецепторів NK-клітин, BTLA, рецептора Toll ліганду, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFRR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL-2R-бета, IL-2R-гамма, IL-7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, ліганду, що специфічно зв'язується з CD83, або будь-яку їх комбінацію.

У переважному варіанті реалізації внутрішньоклітинний/цитоплазматичний домен CAR може бути сконструйований таким чином, що він містить домен CD3-дзета як такий або у комбінації з одним або більше будь-якими іншими бажаними внутрішньоклітинними доменами, що підходять у контексті застосування у CAR відповідно до даного винаходу. Наприклад, внутрішньоклітинний домен CAR може містити ділянку ланцюга CD3-дзета та ділянку коstimуючої сигнальної молекули. Внутрішньоклітинні сигнальні послідовності всередині внутрішньоклітинної сигнальної ділянки CAR відповідно до даного винаходу можуть бути зв'язані одна з іншою у довільному або заданому порядку.

У іншому переважному варіанті реалізації внутрішньоклітинний домен сконструйований таким чином, що він містить домен активації CD3-дзета та сигнальний домен CD28. У іншому варіанті реалізації внутрішньоклітинний домен сконструйований таким чином, що він містить домен активації CD3-дзета та сигнальний домен 4-1BB. У іншому варіанті реалізації внутрішньоклітинний домен у CAR сконструйований таким чином, що він містить ділянку CD28 та CD3-дзета, при цьому внутрішньоклітинна ділянка CD28 містить нуклеотидну послідовність, що являє собою SEQ ID NO: 7, та амінокислотну послідовність, що являє собою SEQ ID NO: 8. Нуклеотидна послідовність CD3-дзета являє собою SEQ ID NO: 9, а її амінокислотна послідовність являє собою SEQ ID NO: 8.

Слід розуміти, що одна краща орієнтація CAR згідно із даним винаходом містить антигензв'язуючу молекулу (таку як scFv) у тандемі з позаклітинним та/або шарнірним доменом, коstimуючим доменом та доменом активації. Також слід розуміти, що у тандемі можуть застосовуватися декілька доменів.

У деяких варіантах реалізації запропоновані виділені нуклеїнові кислоти, що містять промотор, який функціонально пов'язаний з першим полінуклеотидом, що кодує антигензв'язуючу молекулу, щонайменше одну коstimуючу молекулу та домен активації. У деяких варіантах реалізації конструкція нуклеїнової кислоти міститься всередині вірусного вектора. У деяких варіантах реалізації вірусний вектор вибраний із групи, що складається з ретровірусних векторів, векторів на основі вірусу лейкозу мишей, SFG-векторів, аденовірусних векторів, лентівірусних векторів, аденоасоційованих вірусних векторів (AAV), векторів на основі вірусу простого герпесу та векторів на основі вірусу осповакцини. У деяких варіантах реалізації нуклеїнова кислота міститься всередині плазміди.

У деяких варіантах реалізації конструйована імунна клітина являє собою Т-клітину, інфільтруючий пухлину лімфоцит (TIL), NK-клітину, що експресує TCR клітину, дендритну клітину або NK-Т-клітину. У деяких варіантах реалізації клітину одержують або виділяють із периферичної крові. У деяких варіантах реалізації клітину одержують або виділяють із мононуклеарних клітин периферичної крові (МКПК). У деяких варіантах реалізації клітину одержують або виділяють із кісткового мозку. У деяких варіантах реалізації клітину одержують або виділяють із пуповинної крові. У деяких варіантах реалізації клітина являє собою клітину людини. У деяких варіантах реалізації клітину трансфікують або трансдукують за допомогою вектора, що містить нуклеїнову кислоту, із застосуванням способу, вибраного із групи, що складається з електропорації, сонопорації, балістичної трансфекції (наприклад, технології Gene Gun), трансфекції з використанням ліпідів, трансфекції з використанням полімерів, наночастинок або поліплексів.

У деяких варіантах реалізації химерні рецептори антигенів експресуються у конструйованих імунних клітинах, які містять нуклеїнові кислоти згідно зі даною заявкою. У деяких варіантах реалізації ці химерні рецептори антигенів згідно зі даною заявкою можуть містити (i) антигензв'язуючу молекулу (таку як scFv), (ii) трансмембранну ділянку та (iii) молекулу або ділянку активації Т-клітин.

Також слід розуміти, що у даному описі у всіх випадках опису аспектів з використанням терміну «що містить» також запропоновані аналогічні аспекти, описані інакше у термінах «що складається з» та/або «що складається, по суті, з».

Крім того, терміни «приблизно» або «що складається, по суті, з» належать до значення або складу, які знаходяться у межах припустимого діапазону похибок для конкретного значення або складу, обумовленого фахівцем у даній галузі техніки, та даний діапазон почасти буде залежати від способу вимірювання або визначення значення або складу, тобто від обмежень вимірювальної системи. Наприклад, «приблизно» або «що складається, по суті, з» на практиці у даній галузі техніки може означати у межах 1 або більше ніж 1 стандартних відхилень. Альтернативно, «приблизно» або «що складається, по суті, з» може означати діапазон до 10 % (тобто $\pm 10\%$). Наприклад, приблизно 3 мг може включати будь-яку кількість від 2,7 до 3,3 мг (для 10 %). Крім того, зокрема, відносно біологічних систем або процесів, зазначені терміни можуть мати значення до порядку величини або до 5-кратного значення величини. У випадках, коли у даній заявці та прикладній формулі винаходу запропоновані конкретні значення або складу, якщо не зазначене інше, слід вважати, що «приблизно» або «що складається, по суті, з» означають знаходження у межах припустимого діапазону похибок для цього конкретного значення або складу.

Антигензв'язуючі молекули

Антигензв'язуючі молекули включені у обсяг даного винаходу. «Антигензв'язуюча молекула» у даному описі означає будь-який білок, який зв'язує специфічний антиген-мішень. У даній заявці специфічний антиген-мішень являє собою білок CLL-1 або його фрагмент. Антигензв'язуючі молекули включають, але не обмежуються перерахованими, антитіла та їх зв'язуючі ділянки, такі як імунологічно функціональні фрагменти. Пептитіла (тобто злиті з Fc молекули, які містять пептидзв'язуючі домени) являють собою інший приклад підходящих антигензв'язуючих молекул.

У деяких варіантах реалізації даний винахід належить до антигензв'язуючої молекули, яка містить:

(a) ділянку, що визначає комплементарність (CDR), 1 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), що містить амінокислотну послідовність GX2X3X4X5X6X7X8X9 (SEQ ID NO: 134), де X2 являє собою G, F або Y; X3 являє собою S або T; X4 являє собою I, F або L; X5 являє собою S або T; X6 є відсутнім або являє собою S; X7 є відсутнім або являє собою G; X8 є відсутнім або являє собою E або G та X9 являє собою F, L або Y;

(b) ділянку, що визначає комплементарність (CDR), 2 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), що містить амінокислотну послідовність X1X2X3X4X5X6 (SEQ ID NO: 135), де X1 являє собою D, H, S або Y; X2 являє собою H, P або Y; X3 являє собою D, E або S; X4 являє собою D або G; X5 являє собою G або S та X6 є відсутнім або являє собою D або E;

(c) ділянку, що визначає комплементарність (CDR), 3 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), що містить амінокислотну послідовність X1X2X3X4X5X6X7X8X9X10X11X12DY (SEQ ID NO: 136), де X1 являє собою E або L; X2 являє собою R, S або V; X3 являє собою R або Y; X4 являє собою C, G або S; X5 є відсутнім або являє собою G або I; X6 є відсутнім або являє собою G; X7 є відсутнім або являє собою D; X8 є відсутнім або являє собою C; X9 є відсутнім або являє собою W або Y; X10 є відсутнім або являє собою P або S; X11 є відсутнім або являє собою G або Y та X12 являє собою F або R;

(d) CDR1 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL), що містить амінокислотну послідовність X1ASQX5X6X7X8X9LX11 (SEQ ID NO: 137), де X1 являє собою Q або R; X5 являє собою D або S; X6 являє собою I або V; X7 являє собою N або S; X8 являє собою N або S; X9 являє собою F, L або Y та X11 являє собою N або T;

(e) CDR2 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL), що містить амінокислотну послідовність X1ASX4X5X6X7 (SEQ ID NO: 138), де X1 являє собою D або G; X4 являє собою N, S або T; X5 являє собою L або R; X6 являє собою A, E або K та X7 являє собою S або T; та/або

(f) CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL), що містить амінокислотну послідовність QQX3X4X5X6PX8T (SEQ ID NO: 139), де X3 являє собою S або Y; X4 являє собою D, G або Y; X5 являє собою N, S або T; X6 являє собою L, T або Y та X8 являє собою F або I.

У деяких варіантах реалізації даний винахід належить до антигензв'язуючих молекул, які містять щонайменше одну з: (a) CDR1 варіабельної ділянки важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 17, 51, 73, 95, 5 та 97; (b) CDR2 варіабельної ділянки важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 18, 52, 74, 96; (c) CDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 19, 53, 75 та 97; (d) CDR1 варіабельної ділянки легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 22, 56, 78 та 100; (e) CDR2 варіабельної ділянки легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 23, 57, 79 та 101; (f) CDR3 варіабельної ділянки

легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 24, 58, 80 та 102.

У інших варіантах реалізації винахід належить до антигензв'язуючих молекул (та химерних рецепторів антигенів, які містять ці молекули), які містять щонайменше одну з: (a) ділянки VH, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 16, та ділянки VL, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 21; (b) ділянки VH, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 50, та ділянки VL, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 55; (c) ділянки VH, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 72, та ділянки VL, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 77; (d) ділянки VH, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 94, та ділянки VL, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 99; та при цьому ділянка або ділянки VH та VL з'єднані за допомогою щонайменше одного лінкеру. У інших варіантах реалізації даний винахід належить до антигензв'язуючих молекул (та химерних рецепторів антигенів, які містять ці молекули), де лінкер містить щонайменше одну з послідовностей SEQ ID NO: 130 та SEQ ID NO: 132.

У інших варіантах реалізації даний винахід належить до антигензв'язуючих молекул, які містять CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL), що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 24, 58, 80 та 102.

У інших варіантах реалізації даний винахід належить до виділених полінуклеотидів, які кодують антигензв'язуючу молекулу, яка специфічно зв'язується з CLL-1, при цьому важкий ланцюг зазначеної антигензв'язуючої молекули містить CDR1 (SEQ ID NO: 17), CDR2 (SEQ ID NO: 18) та CDR3 (SEQ ID NO: 19), а легкий ланцюг зазначеної антигензв'язуючої молекули містить CDR1 (SEQ ID NO: 22), CDR2 (SEQ ID NO: 23) та CDR3 (SEQ ID NO: 24).

У інших варіантах реалізації даний винахід належить до антигензв'язуючої молекули, яка специфічно зв'язується з CLL-1, при цьому важкий ланцюг зазначеної антигензв'язуючої молекули містить CDR1 (SEQ ID NO: 51), CDR2 (SEQ ID NO: 52) та CDR3 (SEQ ID NO: 53), а легкий ланцюг зазначеної антигензв'язуючої молекули містить CDR1 (SEQ ID NO: 56), CDR2 (SEQ ID NO: 57) та CDR3 (SEQ ID NO: 58).

У інших варіантах реалізації даний винахід належить до антигензв'язуючої молекули, яка специфічно зв'язується з CLL-1, при цьому важкий ланцюг зазначеної антигензв'язуючої молекули містить CDR1 (SEQ ID NO: 73), CDR2 (SEQ ID NO: 74) та CDR3 (SEQ ID NO: 75), а легкий ланцюг зазначеної антигензв'язуючої молекули містить CDR1 (SEQ ID NO: 78), CDR2 (SEQ ID NO: 79) та CDR3 (SEQ ID NO: 80).

У інших варіантах реалізації даний винахід належить до виділених полінуклеотидів, які кодують антигензв'язуючу молекулу, яка специфічно зв'язується з CLL-1, при цьому важкий ланцюг зазначеної антигензв'язуючої молекули містить CDR1 (SEQ ID NO: 95), CDR2 (SEQ ID NO: 96) та CDR3 (SEQ ID NO: 97), а легкий ланцюг зазначеної антигензв'язуючої молекули містить CDR1 (SEQ ID NO: 100), CDR2 (SEQ ID NO: 101) та CDR3 (SEQ ID NO: 102).

У деяких варіантах реалізації даний винахід належить до виділеного полінуклеотиду, що кодує антигензв'язуючу молекулу проти CLL-1, яка перехресно конкурує з одним або більше антитілами згідно із даним описом, або до антигензв'язуючої молекули, що кодується зазначеним полінуклеотидом. У одному варіанті реалізації даний винахід належить до виділених полінуклеотидів, які кодують антигензв'язуючу молекулу проти CLL-1, яка зв'язується з тим же епітопом, що і одна або більше антигензв'язуючих молекул згідно із даним описом.

У деяких варіантах реалізації антигензв'язуюча молекула зв'язується з антигеном на пухлинній клітині. У деяких варіантах реалізації антигензв'язуюча молекула зв'язується з антигеном на клітині, що брала участь у гіперпроліферативному захворюванні, або з вірусним або бактеріальним антигеном. У інших варіантах реалізації антигензв'язуюча молекула являє собою антитіло або його фрагмент, що містить одну або більше ділянок, що визначають комплементарність (CDR), цього антитіла. У інших варіантах реалізації антигензв'язуюча молекула являє собою одноланцюговий варіабельний фрагмент (scFv).

Термін «імунологічно функціональний фрагмент» (або «фрагмент») антигензв'язуючої молекули належить до виду антигензв'язуючої молекули, що містить ділянку (незалежно від способу одержання або синтезу цієї ділянки) антитіла, яка не містить щонайменше деяких амінокислот, що присутні у повнорозмірному ланцюгу, але яка усе ще здатна специфічно зв'язуватися з антигеном. Такі фрагменти біологічно активні за рахунок того, що вони зв'язуються з антигеном-мішенню та можуть конкурувати з іншими антигензв'язуючими молекулами, включаючи інтактні антитіла, за зв'язування з даним епітопом. У деяких варіантах реалізації фрагменти являють собою нейтралізуючі фрагменти. У деяких варіантах реалізації фрагменти можуть блокувати або зменшувати активність CLL-1. У одному аспекті такий фрагмент збереже щонайменше одну CDR, присутню у повнорозмірному легкому або важкому

ланцюзі, та у деяких варіантах реалізації фрагмент буде містити єдиний важкий ланцюг та/або легкий ланцюг або його ділянку. Ці фрагменти можуть бути отримані за допомогою технології рекомбінантних ДНК або можуть бути отримані шляхом ферментативного або хімічного розщеплення антигензв'язуючих молекул, включаючи інтактні антитіла.

5 Імунологічно функціональні фрагменти імуноглобуліну включають, але не обмежуються перерахованими, фрагменти scFv, фрагменти Fab (Fab', F(ab')₂ і т.п.), одну або більшу CDR, діатіло (варіабельний домен важкого ланцюга та варіабельний домен легкого ланцюга у складі того самого поліпептиду, з'єднані за допомогою короткого пептидного лінкери, який є занадто

10 коротким для того, щоб спарювання між двома зазначеними доменами у одному і тому ж ланцюзі було можливим), доменні антитіла та одноланцюгові антитіла. Ці фрагменти можуть бути отримані з будь-якого джерела, що належить до ссавця, що включає, але не обмежується перерахованими, людину, мишу, щура, тварину сімейства верблюдових або кролика. Фахівцеві у даній галузі техніки буде зрозуміло, що антигензв'язуюча молекула може містити небілкові компоненти.

15 Варіанти антигензв'язуючих молекул також включені у обсяг даного винаходу, наприклад, варіабельні ділянки легкого та/або важкого ланцюгів, кожна з яких на щонайменше 70-80 %, 80-85 %, 85-90 %, 90- 95 %, 95-97 %, 97-99 % або більше 99 % ідентична амінокислотним послідовностям, що являють собою послідовності згідно із даним описом. У деяких випадках такі молекули містять щонайменше один важкий ланцюг та один легкий ланцюг, тоді як у інших

20 випадках варіантні форми містять два ідентичні легкі ланцюги та два ідентичні важкі ланцюги (або їх субчастини). Фахівець у даній галузі техніки зможе визначити підходящі варіанти антигензв'язуючих молекул, представлених у даному описі, із застосуванням добре відомих методів. У деяких варіантах реалізації фахівець у даній галузі техніки може ідентифікувати підходящі ділянки молекули, які можуть бути змінені без порушення активності, шляхом націлювання на ділянки, які не вважаються важливими для забезпечення активності.

25 У деяких варіантах реалізації основу поліпептидної структури антигензв'язуючих молекул становлять антитіла, що включають, але не обмежуються перерахованими, моноклональні антитіла, біспецифічні антитіла, мініантитіла, доменні антитіла, синтетичні антитіла (що іноді згадуються у даному описі як «міметики антитіл»), химерні антитіла, гуманізовані антитіла, антитіла людини, злиті антитіла (що іноді згадуються у даному описі як «кон'югати антитіл») та їх фрагменти, відповідно. У деяких варіантах реалізації антигензв'язуюча молекула містить або складається з авімерів.

30 У деяких варіантах реалізації антигензв'язуючу молекулу проти CLL-1 вводять у вигляді частини CAR, TCR або іншої імунної клітини. У таких імунних клітинах антигензв'язуюча молекула проти CLL-1 може знаходитися під контролем тієї ж промоторної області або окремого промотору. У деяких варіантах реалізації гени, що кодують білкові агенти та/або антигензв'язуючу молекулу проти CLL-1, можуть знаходитися у окремих векторах.

Даний винахід також належить до фармацевтичних композицій, що містять антигензв'язуючу молекулу проти CLL-1, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем, носієм, солюбілізатором, емульгатором, консервантом та/або ад'ювантом. У деяких варіантах

40 реалізації фармацевтичні композиції будуть містити більше однієї різних антигензв'язуючих молекул проти CLL-1. У деяких варіантах реалізації фармацевтичні композиції будуть містити більше однієї антигензв'язуючих молекул проти CLL-1, які зв'язують більше одного епітопу. У деяких варіантах реалізації різні антигензв'язуючі молекули не будуть конкурувати одна з іншою за зв'язування з CLL-1.

45 У інших варіантах реалізації фармацевтична композиція може бути вибрана для парентеральної доставки, для інгаляції або для доставки через травний тракт, наприклад перорально. Одержання таких фармацевтично прийнятних композицій знаходиться у межах можливостей фахівця у даній галузі техніки. У деяких варіантах реалізації використовують

50 буфери для підтримки композиції при фізіологічному рН або при дещо більш низькому рН, як правило, у діапазоні рН від приблизно 5 до приблизно 8. У деяких варіантах реалізації, у випадку якщо передбачене парентеральне введення, терапевтична композиція може бути у формі апірогенного, прийнятного для парентерального введення водного розчину, що містить бажану антигензв'язуючу молекулу проти CLL-1, разом з додатковими терапевтичними

55 агентами або без них, у фармацевтично прийнятному носії. У деяких варіантах реалізації носій для парентеральної ін'єкції являє собою стерильну дистильовану воду, у якій антигензв'язуючу молекулу проти CLL-1, разом із щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом або без нього, готують у вигляді стерильного ізотонічного розчину, що містить підходящі консерванти. У деяких варіантах реалізації препарат може містити склад бажаної молекули з полімерними сполуками (такими як полімолочна кислота або полігліколева кислота),

60

частинками або ліпосомами, які можуть забезпечувати контрольоване або уповільнене вивільнення продукту, який потім може бути доставлений за допомогою ін'єкції речовин уповільненого усмоктування. У деяких варіантах реалізації для введення бажаної молекули можуть бути використані імплантовані пристрої для доставки лікарських засобів.

У деяких варіантах реалізації антигензв'язуючу молекулу застосовують як засіб для діагностики або підтвердження. Антигензв'язуюча молекула може застосовуватися для аналізу кількості CLL-1, присутнього у зразку та/або організмі суб'єкта. У деяких варіантах реалізації діагностична антигензв'язуюча молекула не є нейтралізуючою. У деяких варіантах реалізації антигензв'язуючі молекули, розкриті у даному описі, застосовуються або забезпечуються у наборі для аналізу та/або способі детектування CLL-1 у тканинах або клітинах ссавців для скринінгу/діагностики захворювання або розладу, пов'язаного зі змінами рівнів CLL-1. Зазначений набір може містити антигензв'язуючу молекулу, яка зв'язує CLL-1, разом із засобами для оцінки зв'язування антигензв'язуючої молекули з CLL-1, якщо вона присутня, та, необов'язково, рівнів білка CLL-1.

Антигензв'язуючі молекули будуть більш зрозумілими з урахуванням наведених нижче визначень та описів.

Ділянка «Fc» містить два фрагменти важкого ланцюга, що містять домени CH1 та CH2 антитіла. Два фрагменти важкого ланцюга містяться разом за рахунок двох або більше дисульфідних зв'язків та гідрофобних взаємодій доменів CH3.

«Фрагмент Fab» містить один легкий ланцюг та CH1 та варіабельні ділянки одного важкого ланцюга. Важкий ланцюг молекули Fab не може утворювати дисульфідний зв'язок з іншою молекулою важкого ланцюга. «Фрагмент Fab'» містить один легкий ланцюг та ділянку одного важкого ланцюга, яка містить домен VH та домен CH1, а також ділянку між доменами CH1 та CH2, таким чином, що між двома важкими ланцюгами двох фрагментів Fab' може утворюватися міжланцюговий дисульфідний зв'язок з утворенням молекули F(ab')₂. «Фрагмент F(ab')₂» містить два легкі ланцюги та два важкі ланцюги, що містять ділянку константної ділянки між доменами CH1 та CH2, таким чином, що між двома важкими ланцюгами утворюється міжланцюговий дисульфідний зв'язок. Таким чином, фрагмент F(ab')₂ складається із двох фрагментів Fab', які утримуються разом за рахунок дисульфідного зв'язку між двома важкими ланцюгами.

«Ділянка Fv» містить варіабельні ділянки як важкого, так і легкого ланцюгів, але не містить константних ділянок.

«Одноланцюговий варіабельний фрагмент» («scFv», що також називається «одноланцюговим антитілом») належить до молекул Fv, у яких варіабельні ділянки важкого та легкого ланцюгів з'єднані за допомогою гнучкого лінкера з утворенням одного поліпептидного ланцюга, який утворює антигензв'язуючу ділянку. Див. заявку РСТ WO88/01649 та патенти США №№ 4946778 та 5260203, повне розкриття яких включене у даний опис за допомогою посилання.

«Бівалентна антигензв'язуюча молекула» містить два антигензв'язуючі сайти. У деяких випадках два зв'язуючі сайти мають однакові антигенні специфічності. Бівалентні антигензв'язуючі молекули можуть бути біспецифічними. «Мультиспецифічна антигензв'язуюча молекула» являє собою молекулу, яка націлена на більш ніж один антиген або епітоп. «Біспецифічна», «подвійно-специфічна» або «біфункціональна» антигензв'язуюча молекула являє собою гібридну антигензв'язуючу молекулу або антитіло, відповідно, що містять два різні антигензв'язуючі сайти. Два зв'язуючі сайти біспецифічної антигензв'язуючої молекули будуть зв'язуватися із двома різними епітопами, які можуть знаходитися на тих самих або різних білкових мішенях.

Вважається, що антигензв'язуюча молекула «специфічно зв'язує» її антиген-мішень, коли константа дисоціації (K_d) становить $\sim 1 \times 10^{-7}$ М. Антигензв'язуюча молекула специфічно зв'язує антиген з «високою афінністю», коли K_d становить $1-5 \times 10^{-9}$ М та з «дуже високою афінністю», коли K_d становить $1-5 \times 10^{-10}$ М. У одному варіанті реалізації антигензв'язуюча молекула характеризується K_d 10^{-9} М. У одному варіанті реалізації швидкість дисоціації становить $< 1 \times 10^{-5}$. У інших варіантах реалізації антигензв'язуючі молекули будуть зв'язуватися з CLL-1 людини з K_d, що складає від приблизно 10^{-7} М до 10^{-13} М, та у ще одному варіанті реалізації антигензв'язуючі молекули будуть зв'язуватися з K_d, що становить $1,0-5 \times 10^{-10}$.

У деяких варіантах реалізації антитіло або антигензв'язуючі молекули відповідно до даного винаходу специфічно зв'язують CLL-1 (наприклад, hCLL-1). У деяких варіантах реалізації антитіло проти CLL-1 або антигензв'язуюча молекула відповідно до даного винаходу зв'язує CLL-1 людини з K_D, яка становить менше ніж 1×10^{-6} М, менше ніж 1×10^{-7} М, менше ніж $1 \times$

10-8 М або менше ніж 1×10^{-9} М. У одному конкретному варіанті реалізації антитіло проти CLL-1 або антигензв'язуючі молекули зв'язують CLL-1 людини з KD, яка становить менше ніж 1×10^{-7} М. У іншому варіанті реалізації антитіло проти CLL-1 або антигензв'язуючі молекули зв'язують CLL-1 людини з KD, яка становить менше ніж 1×10^{-8} М. У деяких варіантах реалізації антитіло проти CLL-1 або антигензв'язуючі молекули зв'язують CLL-1 людини з KD, яка становить приблизно 1×10^{-7} М, приблизно 2×10^{-7} М, приблизно 3×10^{-7} М, приблизно 4×10^{-7} М, приблизно 5×10^{-7} М, приблизно 6×10^{-7} М, приблизно 7×10^{-7} М, приблизно 8×10^{-7} М, приблизно 9×10^{-7} М, приблизно 1×10^{-8} М, приблизно 2×10^{-8} М, приблизно 3×10^{-8} М, приблизно 4×10^{-8} М, приблизно 5×10^{-8} М, приблизно 6×10^{-8} М, приблизно 7×10^{-8} М, приблизно 8×10^{-8} М, приблизно 9×10^{-8} М, приблизно 1×10^{-9} М, приблизно 2×10^{-9} М, приблизно 3×10^{-9} М, приблизно 4×10^{-9} М, приблизно 5×10^{-9} М, приблизно 6×10^{-9} М, приблизно 7×10^{-9} М, приблизно 8×10^{-9} М, приблизно 9×10^{-9} М, приблизно 1×10^{-10} М або приблизно 5×10^{-10} М. У деяких варіантах реалізації KD розраховують як співвідношення koff/kon, та kon та koff визначають із застосуванням моновалентного антитіла, такого як фрагмент Fab, як виміряно, наприклад, за допомогою поверхневого плазмонного резонансу з використанням технології BIAcore®. У інших варіантах реалізації KD розраховують як співвідношення koff/kon, та kon та koff визначають із застосуванням бівалентного антитіла, такого як фрагмент Fab, як виміряно, наприклад, за допомогою поверхневого плазмонного резонансу з використанням технології BIAcore®.

У інших варіантах реалізації антитіло проти CLL-1 або антигензв'язуюча молекула зв'язує CLL-1-Fc людини з KD, яка становить менше ніж 1×10^{-9} М, менше ніж 3×10^{-9} М, менше ніж 5×10^{-9} М, менше ніж 1×10^{-10} М, менше ніж 3×10^{-10} М або менше ніж 5×10^{-10} М. У інших варіантах реалізації антитіло проти CLL-1 або антигензв'язуючі молекули зв'язують CLL-1-Fc яванського макака з KD, яка становить менше ніж 1×10^{-5} М, менше ніж 1×10^{-6} М, менше ніж 1×10^{-7} М, менше ніж 1×10^{-8} М, менше ніж 1×10^{-9} М або менше ніж 1×10^{-10} М.

У деяких варіантах реалізації антитіло проти CLL-1 або антигензв'язуюча молекула зв'язує CLL-1 людини з константою швидкості асоціації (kon), яка становить менше ніж 1×10^{-4} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 2×10^{-4} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 3×10^{-4} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 4×10^{-4} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 5×10^{-4} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 6×10^{-4} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 7×10^{-4} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 8×10^{-4} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 9×10^{-4} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 1×10^{-5} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 2×10^{-5} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 3×10^{-5} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 4×10^{-5} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 5×10^{-5} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 6×10^{-5} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 7×10^{-5} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 8×10^{-5} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 9×10^{-5} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 1×10^{-6} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 2×10^{-6} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 3×10^{-6} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 4×10^{-6} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 5×10^{-6} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 6×10^{-6} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 7×10^{-6} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 8×10^{-6} М⁻¹ с⁻¹, менше ніж 9×10^{-6} М⁻¹ с⁻¹ або менше ніж 1×10^{-7} М⁻¹ с⁻¹. У деяких варіантах реалізації kon визначають із застосуванням моновалентного антитіла, такого як фрагмент Fab, як виміряно, наприклад, за допомогою поверхневого плазмонного резонансу з використанням технології BIAcore®. У інших варіантах реалізації kon визначають із застосуванням бівалентного антитіла, як виміряно, наприклад, за допомогою поверхневого плазмонного резонансу з використанням технології BIAcore®.

У деяких варіантах реалізації антитіло проти CLL-1 або антигензв'язуюча молекула зв'язує CLL-1 людини з константою швидкості дисоціації (koff), яка становить менше ніж 1×10^{-2} с⁻¹, менше ніж 2×10^{-2} с⁻¹, менше ніж 3×10^{-2} с⁻¹, менше ніж 4×10^{-2} с⁻¹, менше ніж 5×10^{-2} с⁻¹, менше ніж 6×10^{-2} с⁻¹, менше ніж 7×10^{-2} с⁻¹, менше ніж 8×10^{-2} с⁻¹, менше ніж 9×10^{-2} с⁻¹, менше ніж 1×10^{-3} с⁻¹, менше ніж 2×10^{-3} с⁻¹, менше ніж 3×10^{-3} с⁻¹, менше ніж 4×10^{-3} с⁻¹, менше ніж 5×10^{-3} с⁻¹, менше ніж 6×10^{-3} с⁻¹, менше ніж 7×10^{-3} с⁻¹, менше ніж 8×10^{-3} с⁻¹, менше ніж 9×10^{-3} с⁻¹, менше ніж 1×10^{-4} с⁻¹, менше ніж 2×10^{-4} с⁻¹, менше ніж 3×10^{-4} с⁻¹, менше ніж 4×10^{-4} с⁻¹, менше ніж 5×10^{-4} с⁻¹, менше ніж 6×10^{-4} с⁻¹, менше ніж 7×10^{-4} с⁻¹, менше ніж 8×10^{-4} с⁻¹, менше ніж 9×10^{-4} с⁻¹, менше ніж 1×10^{-4} с⁻¹ або менше ніж 5×10^{-4} с⁻¹. У деяких варіантах реалізації koff визначають із застосуванням моновалентного антитіла, такого як фрагмент Fab, як виміряно, наприклад, за допомогою поверхневого плазмонного резонансу з використанням технології BIAcore®. У інших варіантах реалізації koff визначають із застосуванням бівалентного антитіла, як виміряно, наприклад, за допомогою поверхневого плазмонного резонансу з використанням технології BIAcore®.

Антигензв'язуюча молекула називається «селективною», коли вона зв'язується з однією мішенню більш міцно, ніж з другою мішенню.

Термін «антитіло» належить до інтактного імуноглобуліну будь-якого ізо типу або його фрагменту, який може конкурувати з інтактним антитілом за специфічне зв'язування з антигеном-мішенню, та включає, наприклад, химерні, гуманізовані, повністю людські та біспецифічні антитіла. «Антитіло» являє собою вид антигензв'язуючої молекули, як визначено у

даному описі. Інтактне антитіло звичайно містить щонайменше два повнорозмірні важкі ланцюги та два повнорозмірні легкі ланцюги, але у деяких випадках може містити меншу кількість ланцюгів, наприклад природні антитіла верблюдових, які можуть містити тільки важкі ланцюги. Антитіла можуть бути отримані винятково з одного джерела або можуть бути химерними, тобто різні ділянки антитіла можуть бути отримані із двох різних антитіл, як описано нижче. Антигензв'язуючі молекули, антитіла або зв'язуючі фрагменти можуть бути отримані у гібридомах, за допомогою технології рекомбінантних ДНК або шляхом ферментативного або хімічного розщеплення інтактних антитіл. Якщо не зазначене інше, термін «антитіло» включає, крім антитіл, що містять два повнорозмірні важкі ланцюги та два повнорозмірні легкі ланцюги, їх похідні, варіанти, фрагменти та мутантні варіанти, приклади яких описані нижче. Крім того, якщо явно не виключено, антитіла включають моноклональні антитіла, біспецифічні антитіла, мініантитіла, доменні антитіла, синтетичні антитіла (що іноді згадуються у даному описі як «міметики антитіл»), химерні антитіла, гуманізовані антитіла, антитіла людини, злиті антитіла (що іноді згадуються у даному описі як «кон'югати антитіл») та їх фрагменти, відповідно.

Варіабельні ділянки звичайно демонструють ту саму загальну структуру, що містить відносно консервативні каркасні ділянки (FR), з'єднані трьома гіперваріабельними ділянками (тобто «CDR»). CDR із двох ланцюгів кожної пари звичайно вирівнюються каркасними ділянками, які можуть забезпечити зв'язування з конкретним епітопом. Варіабельні ділянки як легкого, так і важкого ланцюгів звичайно містять домени, від N-кінця до C-кінця, FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 та FR4. Прийнято, що ділянки CDR у важкому ланцюзі звичайно називаються CDR1, CDR2 та CDR3 HC. Ділянки CDR у легкому ланцюзі звичайно називаються CDR1, CDR2 та CDR3 LC. Віднесення амінокислот до кожного домену звичайно відповідає визначенням за Кабатом, Чотіа або визначенню AbM.

Термін «нумерація за Кабатом» та схожі терміни є визнаними у даній галузі техніки та належать до системи нумерації амінокислотних залишків у варіабельних ділянках важкого та легкого ланцюгів антитіла або його антигензв'язуючій ділянці. У деяких аспектах CDR антитіла можуть бути визначені відповідно до системи нумерації за Кабатом (див., наприклад, Kabat EA & Wu TT (1971) *Ann NY Acad Sci* 190: 382-391 та Kabat EA et al., (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242). Згідно із системою нумерації за Кабатом, CDR всередині молекули важкого ланцюга антитіла звичайно розташовані у позиціях амінокислот 31-35, які необов'язково можуть включати одну або дві додаткові амінокислоти після 35 (що називаються у схемі нумерації за Кабатом як 35A та 35B), (CDR1), позиціях амінокислот 50-65 (CDR2) та позиціях амінокислот 95-102 (CDR3). Згідно із системою нумерації за Кабатом, CDR всередині молекули легкого ланцюга антитіла звичайно розташовані у позиціях амінокислот 24-34 (CDR1), позиціях амінокислот 50-56 (CDR2) та позиціях амінокислот 89-97 (CDR3). У конкретному варіанті реалізації CDR антитіл згідно із даним описом були визначені згідно зі схемою нумерації за Кабатом.

У деяких аспектах CDR антитіла можуть бути визначені згідно зі схемою нумерації за Чотіа, яка належить до розташування структурних петель імуноглобулінів (див., наприклад, Chothia C & Lesk AM, (1987), *J Mol Biol* 196: 901-917; Al-Lazikani B et al., (1997) *J Mol Biol* 273: 927-948; Chothia C et al., (1992) *J Mol Biol* 227: 799-817; Tramontano A et al., (1990) *J Mol Biol* 215(1): 175-82 та патент США № 7709226). Як правило, при використанні системи нумерації за Кабатом петля CDR-H1 згідно з нумерацією за Чотіа розташована у позиціях амінокислот 26-32, 33 або 34 важкого ланцюга, петля CDR-H2 згідно з нумерацією за Чотіа розташована у позиціях амінокислот 52-56 важкого ланцюга та петля CDR-H3 згідно з нумерацією за Чотіа розташована у позиціях амінокислот 95-102 важкого ланцюга, тоді як петля CDR-L1 згідно з нумерацією за Чотіа розташована у позиціях амінокислот 24-34 легкого ланцюга, петля CDR-L2 згідно з нумерацією за Чотіа розташована у позиціях амінокислот 50-56 легкого ланцюга та петля CDR-L3 згідно з нумерацією за Чотіа розташована у позиціях амінокислот 89-97 легкого ланцюга. Кінець петлі CDR-H1 згідно з нумерацією за Чотіа при нумерації з використанням системи нумерації за Кабатом варіюється між H32 та H34 залежно від довжини петлі (це пояснюється тим, що схема нумерації за Кабатом припускає розміщення вставок у позиціях H35A та H35B; якщо і 35A, і 35B відсутні, петля закінчується у позиції 32; якщо є присутнім тільки 35A, петля закінчується у позиції 33; якщо присутні і 35A, і 35B, петля закінчується у позиції 34).

У конкретному варіанті реалізації CDR антитіл відповідно до даного опису були визначені згідно зі схемою нумерації за Чотіа.

Ряд визначень CDR є загальноприйнятим: нумерація за Кабатом, нумерація за Чотіа, нумерація AbM або контактна нумерація. Визначення AbM являє собою компроміс між першими двома та використовується програмним забезпеченням для моделювання антитіл AbM від

Oxford Molecular. Контактне визначення основане на аналізі наявних комплексних кристалічних структур.

Таблиця 2

Нумерація CDR

Петля	Кабат	AbM	Чотіа	Контактна
L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36
L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55
L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96
H1	H31--H35B (Нумерація за Кабатом)	H26--H35B	H26--H32..34	H30--H35B
H1	H31--H35 (Нумерація за Чотіа)	H26--H35	H26--H32	H30--H35
H2	H50--H65	H50--H58	H52--H56	H47--H58
H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101

- 5 У даному описі термін «важкий ланцюг», використовуваний відносно антитіла, може належати до будь-якого окремого типу, наприклад альфа (α), дельта (δ), епсилон (ϵ), гамма (γ) та мію (μ), оснований на амінокислотній послідовності константного домену, що обумовлює наявність класів антитіл IgA, IgD, IgE, IgG та IgM, відповідно, включаючи підкласи IgG, наприклад IgG1, IgG2, IgG3 та IgG4.
- 10 У даному описі термін «легкий ланцюг», використовуваний відносно антитіла, може належати до будь-якого окремого типу, наприклад каппа (κ) або лямбда (λ), оснований на амінокислотній послідовності константних доменів. Амінокислотні послідовності легкого ланцюга добре відомі у даній галузі техніки. У конкретних варіантах реалізації легкий ланцюг являє собою легкий ланцюг людини.
- 15 Термін «варіабельна ділянка» або «варіабельний домен» належить до ділянки легкого та/або важкого ланцюгів антитіла, як правило, що містить приблизно від 120 до 130 амінокислот з N-кінцевої послідовності у важкому ланцюзі та приблизно від 100 до 110 амінокислот з N-кінцевої послідовності у легкому ланцюзі. Варіабельна ділянка антитіла звичайно визначає специфічність конкретного антитіла до його мішені.
- 20 Варіабельність нерівномірно розподілена по варіабельних доменах антитіла або антигензв'язуючих молекул; вона зосереджена у субдоменах кожної з варіабельних ділянок важкого та легкого ланцюгів. Ці субдомени називаються «гіперваріабельними ділянками» або «ділянками, що визначають комплементарність» (CDR), як описано далі у даному описі. Більш консервативні (тобто не гіперваріабельні) ділянки варіабельних доменів називаються «каркасними» ділянками (FRM або FR), та вони забезпечують каркас для шести CDR у тривимірному просторі з утворенням антигензв'язуючої поверхні. Кожен з варіабельних доменів природних важких та легких ланцюгів містить чотири ділянки FRM (FR1, FR2, FR3 та FR4), в основному, що мають конфігурацію β -листка, з'єднаних трьома гіперваріабельними ділянками, які утворюють петлі, що з'єднують структуру β -листка та у деяких випадках утворюючи її частину.
- 25 Гіперваріабельні ділянки у кожному ланцюзі утримуються разом у безпосередній близькості за рахунок FRM та, разом з гіперваріабельними ділянками з іншого ланцюга, сприяють утворенню антигензв'язуючого сайту (див. Kabat et al., як описано далі у даному описі).
- 30 Як правило, CDR утворюють структуру петлі, яка може бути класифікована як канонічна структура. Термін «канонічна структура» належить до конформації головного ланцюга, який приймають антигензв'язуючі петлі (CDR). За допомогою порівняльних структурних досліджень було виявлено, що п'ять із шести антигензв'язуючих петель мають лише обмежений набір доступних конформацій. Кожна канонічна структура може бути охарактеризована торсіонними кутами поліпептидного скелету. Таким чином, відповідні петлі різних антитіл можуть мати дуже схожі тривимірні структури, незважаючи на високу варіабельність амінокислотних послідовностей у більшості ділянок петель (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol., 1987, 196: 901; Chothia et al., Nature, 1989, 342: 877; Martin and Thornton, J. Mol. Biol., 1996, 263: 800). Крім того, існує взаємозв'язок між прийнятою структурою петлі та амінокислотними послідовностями її оточення. Конформація конкретного канонічного класу визначається довжиною петлі та амінокислотними залишками, що знаходяться у ключових положеннях всередині петлі, а також

всередині консервативного каркаса (тобто поза петлею). Таким чином, віднесення до конкретного канонічного класу може бути основане на присутності цих ключових амінокислотних залишків.

Термін «канонічна структура» також може включати урахування особливостей, що стосуються лінійної послідовності антитіла, наприклад як у класифікації за Кабатом (Kabat et al., див. у даному описі). Схема (система) нумерації за Кабатом являє собою широко прийнятий стандарт для однакової нумерації амінокислотних залишків варіабельного домену антитіла та є кращою схемою, застосовуваною відповідно до даного винаходу, що також згадується у тексті даного опису. Додаткове враховування структурних особливостей також може застосовуватися для визначення канонічної структури антитіла. Наприклад, відмінності, які повністю не відбиті у нумерації за Кабатом, можуть бути описані за допомогою системи нумерації за Чотіа et al. та/або виявлені за допомогою інших методів, наприклад кристалографії та двох- або тривимірного комп'ютерного моделювання. Відповідно, дана послідовність антитіла може бути віднесена до канонічного класу, який дозволяє, крім іншого, ідентифікувати відповідні блоки послідовностей (наприклад, за необхідності включення у бібліотеку безлічі канонічних структур). Нумерація за Кабатом амінокислотних послідовностей антитіл та урахування структурних особливостей, описаних Чотіа et al. (див. у даному описі), та їхні застосування для розгляду канонічних аспектів структури антитіл описані у літературі. Структури субодиниць та тривимірні конфігурації різних класів імуноглобулінів добре відомі у даній галузі техніки. Огляд структури антитіл див. у публікації *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, eds. Harlow et al., 1988.

CDR3 легкого ланцюга та, особливо, CDR3 важкого ланцюга можуть становити найбільш важливі детермінанти для зв'язування антигену всередині варіабельних ділянок легкого та важкого ланцюгів. У деяких конструкціях антитіл CDR3 важкого ланцюга, очевидно, становить основну область контакту між антигеном та антитілом. Схеми відбору *in vitro*, згідно з якими міняють тільки CDR3, можуть застосовуватися для зміни зв'язуючих властивостей антитіла або для визначення залишків, що беруть участь у зв'язуванні антигену. Отже, CDR3, як правило, є найбільшим джерелом молекулярної різноманітності у зв'язуючому сайті антитіла. H3, наприклад, може становити всього два амінокислотні залишки або більш ніж 26 амінокислот.

У даному описі терміни «константна ділянка» та «константний домен» є взаємозамінними та мають значення, загальноприйняте у даній галузі техніки. Константна ділянка являє собою ділянку антитіла, наприклад С-кінцеву ділянку легкого та/або важкого ланцюга, який безпосередньо не бере участь у зв'язуванні антитіла з антигеном, але який може виконувати різні ефекторні функції, такі як взаємодія з Fc-рецептором. Константна ділянка молекули імуноглобуліну звичайно містить більш консервативну амінокислотну послідовність у порівнянні з варіабельним доменом імуноглобуліну.

«Афінність зв'язування» у загальному належить до сукупних нековалентних взаємодій між окремим сайтом зв'язування молекули (наприклад, антитіла) та її партнером по зв'язуванню (наприклад, антигеном). Якщо не зазначене інше, у даному описі «афінність зв'язування» належить до дійсної афінності зв'язування, яка відбиває взаємодію 1:1 між членами пари зв'язування (наприклад, антитілом та антигеном). Афінність молекули X для її партнера Y може у загальному бути представлена за допомогою константи дисоціації (KD). Афінність може бути виміряна та/або виражена рядом способів, відомих у даній галузі техніки, що включають, але не обмежуються перерахованими, рівноважну константу дисоціації (KD) та рівноважну константу асоціації (KA). KD розраховують із співвідношення k_{off}/k_{on} , тоді як KA розраховують із відношення k_{on}/k_{off} . k_{on} належить до константи швидкості асоціації, наприклад антитіла та антигену, а k_{off} належить до дисоціації, наприклад антитіла та антигену. k_{on} та k_{off} можуть бути визначені за допомогою способів, відомих фахівцеві у даній галузі техніки, таких як аналізи BIAcore® або KinExA.

Термін «нейтралізація» належить до антигензв'язуючої молекули, scFv або антитіла, відповідно, які зв'язуються з лігандом та запобігають або знижують біологічний ефект цього ліганду. Це може бути досягнуте, наприклад, шляхом безпосереднього блокування сайту зв'язування на ліганді або шляхом зв'язування з лігандом та зміни здатності ліганду до зв'язування за допомогою непрямих шляхів (таких як структурні або енергетичні зміни у ліганді). У деяких варіантах реалізації зазначений термін може також позначати антигензв'язуючу молекулу, яка запобігає виконанню біологічної функції білка, з яким вона зв'язується.

Термін «мішень» або «антиген» належить до молекули або ділянки молекули, здатним бути зв'язаними антигензв'язуючою молекулою. У деяких варіантах реалізації мішень може містити один або більше епітопів.

Термін «конкурувати» у контексті антигензв'язуючих молекул, які конкурують за той самий епітоп, означає конкуренцію між антигензв'язуючими молекулами, як визначено за допомогою аналізу, у якому досліджувана антигензв'язуюча молекула (наприклад, антитіло або його імунологічно функціональний фрагмент) запобігає або інгібує (наприклад, зменшує) специфічне зв'язування еталонної антигензв'язуючої молекули з антигеном. Численні типи конкурентних аналізів зв'язування можуть застосовуватися для визначення того, чи конкурує одна антигензв'язуюча молекула з іншою, наприклад: твердофазний прямий або непрямий радіоімуноаналіз (RIA), твердофазний прямий або непрямий імуоферментний аналіз (EIA), конкурентний сендвіч-аналіз (Stahli et al., 1983, *Methods in Enzymology* 9:242-253); твердофазний прямий EIA з утворенням авідин-біотинового комплексу (Kirkland et al., 1986, *J. Immunol.* 137:3614-3619), твердофазний прямий аналіз із застосуванням мітки, твердофазний прямий сендвіч-аналіз із застосуванням мітки (Harlow and Lane, 1988, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press); твердофазний прямий RIA із застосуванням I-125 як мітки (Morel et al., 1988, *Molec. Immunol.* 25:7-15); твердофазний прямий EIA з утворенням авідин-біотинового комплексу (Cheung, et al., 1990, *Virology* 176:546-552) та прямий RIA із застосуванням мітки (Moldenhauer et al., 1990, *Scand. J. Immunol.* 32:77-82).

У даному описі термін «епітоп» належить до локалізованої ділянки антигену, з якою антитіло може специфічно зв'язуватися. Епітоп може являти собою, наприклад, суміжні амінокислоти поліпептиду (лінійний або суміжний епітоп), або епітоп може, наприклад, бути утворено двома або більше несуміжними ділянками поліпептиду або поліпептидів (конформаційний, нелінійний, переривчастий або несуміжний епітоп). У деяких варіантах реалізації епітоп, з яким зв'язується антитіло, може бути визначений за допомогою, наприклад, ЯМР-спектроскопії, кристалографічних досліджень методом дифракції рентгенівських променів, аналізів ELISA, обміну водню/дейтерію у комбінації з мас-спектрометрією (наприклад, рідинної хроматографії з мас-спектрометрією з іонізацією електророзпиленням), скануючих аналізів олігопептидів, основаних на використанні масиву даних, та/або картування із застосуванням мутагенезу (наприклад, картування із застосуванням сайт-спрямованого мутагенезу). Для кристалографії методом дифракції рентгенівських променів кристалізація може бути виконана із застосуванням будь-якого способу, відомого у даній галузі техніки (наприклад, Giegé R et al., (1994) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 50(Pt 4): 339-350; McPherson A (1990) *Eur J Biochem* 189: 1-23; Chayen NE (1997) *Structure* 5: 1269-1274; McPherson A (1976) *J Biol Chem* 251: 6300-6303). Кристали антитіло:антиген можуть бути досліджені із застосуванням добре відомих методів дифракції рентгенівських променів, та структури можуть бути уточнені з використанням комп'ютерного програмного забезпечення, такого як X-PLOR (Yale University, 1992, компанія-постачальник Molecular Simulations, Inc.; див., наприклад, *Meth Enzymol* (1985) volumes 114 & 115, eds Wyckoff HW et al.; U.S. 2004/0014194) та BUSTER (Bricogne G (1993) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 49(Pt 1): 37-60; Bricogne G (1997) *Meth Enzymol* 276A: 361-423, ed Carter CW; Roversi P et al., (2000) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 56(Pt 10): 1316-1323). Дослідження у ділянках картування із застосуванням мутагенезу можуть бути виконані за будь-яким способом, відомим фахівцеві у даній галузі техніки. Див., наприклад, Champe M et al., (1995) *J Biol Chem* 270: 1388-1394 та Cunningham BC & Wells JA (1989) *Science* 244: 1081-1085 для опису методів мутагенезу, включаючи методи аланін-скануючого мутагенезу.

У даному описі терміни «мітка» або «мічений» належать до включення детектованого маркера, наприклад, шляхом введення радіоактивно міченої амінокислоти або приєднання до поліпептиду фрагментів біотину, які можна детектувати із застосуванням міченого авідину (наприклад, стрептавідину, що містить флуоресцентну мітку або що має ферментативну активність, які можна детектувати за допомогою оптичних або колориметричних методів). У деяких варіантах реалізації мітка або маркер також можуть бути терапевтичними. Різні способи введення мітки у поліпептиди та глікопротеїни відомі та можуть застосовуватися у даній галузі техніки.

СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ

При застосуванні адоптивної імунотерапії інтактні Т-клітини можуть бути (i) взяті у пацієнта, (ii) генетично сконструйовані для експресії химерного рецептора антигену (CAR), який зв'язується із щонайменше одним пухлинним антигеном, (iii) піддані експансії *ex vivo* з одержанням більш численної популяції конструйованих Т-клітин та (iv) повторно введені пацієнтові. Див., наприклад, патенти США №№ 7741465 та 6319494, Eshhar et al. (*Cancer Immunol*, див. вище); Krause et al. (див. вище); Finney et al. (див. вище). Після того, як конструйовані Т-клітини повторно вводять пацієнтові, вони опосередковують імунну відповідь проти клітин, які експресують пухлинний антиген. Див., наприклад, Krause et al., *J. Exp. Med.*, Volume 188, No. 4, 1998 (619-626). Ця імунна відповідь включає секрецію Т-клітинами ІЛ-2 та

інших цитокінів, клональну експансію Т-клітин, що розпізнають пухлинний антиген, та опосередковане Т-клітинами специфічне знищення клітин-мішеней. Див. Hombach et al., Journal of Immun. 167: 6123-6131 (2001).

Термін «лімфоцит» у даному описі включає натуральні кілери (NK), Т-клітини або В-клітини. NK-клітини являють собою тип цитотоксичних (клітино-токсичних) лімфоцитів, який є основним компонентом вродженої імунної системи. NK-клітини відторгають пухлини та інфіковані вірусами клітини. Вони функціонують за допомогою процесу апоптозу, або запрограмованої загибелі клітин. Вони названі «натуральними кілерами», оскільки вони не потребують активації для знищення клітин. Т-клітини відіграють важливу роль у клітинному імунітеті (без участі антитіл). Їх Т-клітинні рецептори (TCR) диференціюють самі клітини від лімфоцитів інших типів. Тимус, спеціалізований орган імунної системи, у першу чергу відповідає за дозрівання Т-клітин. Існує шість типів Т-клітин, а саме: Т-хелпери (наприклад, клітини CD4+), цитотоксичні Т-клітини (також відомі як ТС, цитотоксичні Т-лімфоцити, CTL, Т-кілери, цитолітичні Т-клітини, Т-клітини CD8+ або Т-клітини-кілери), Т-клітини пам'яті ((i) стовбурові клітини пам'яті TSCM, такі як інтактні клітини, являють собою CD45RO-, CCR7+, CD45RA+, CD62L+ (L-селектин), CD27+, CD28+ та IL-7Rα+, але вони також експресують великі кількості CD95, IL-2Rβ, CXCR3 та LFA-1 та демонструють численні функціональні ознаки, характерні для клітин пам'яті); (ii) центральні клітини пам'яті TCM експресують L-селектин та CCR7, вони секретують ІЛ-2, але не ІФНγ або ІЛ-4 та (iii) ефекторні клітини пам'яті TEM, однак, не експресують L-селектин або CCR7, але виробляють ефекторні цитокіни, такі як ІФНγ та ІЛ-4), регуляторні Т-клітини (Tregs, супресорні Т-клітини або регуляторні Т-клітини CD4+CD25+), Т-клітини-натуральні кілери (NKT) та Т-клітини гамма-дельта. З іншого боку, В-клітини відіграють головну роль у функціонуванні гуморального імунітету (за участю антитіл). Вони виробляють антитіла та антигени та виконують роль антигенпрезентуючих клітин (АПК) та перетворюються у В-клітини пам'яті після активації за допомогою взаємодії з антигеном. У ссавців незрілі В-клітини утворюються у кістковому мозку, від якого походить їхня назва.

Термін «генно-інженерний» або «конструйований» належить до способу модифікації геному клітини, що включає, але не обмежується перерахованими, видалення кодуєчої або некодуєчої ділянки або її частини або вставку кодуєчої ділянки або її частини. У деяких варіантах реалізації модифікована клітина являє собою лімфоцит, наприклад Т-клітину, яка може бути отримана або від пацієнта, або від донора. Клітина може бути модифікована для експресії екзогенної конструкції, такої як, наприклад, химерний рецептор антигену (CAR) або Т-клітинний рецептор (TCR), яку вводять у геном клітини.

«Імунна відповідь» належить до дії клітин імунної системи (наприклад, Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, натуральних кілерів (NK), макрофагів, еозинофілів, тучних клітин, дендритних клітин та нейтрофілів) та розчинних макромолекул, які виробляються будь-якою із цих клітин або печінкою (включаючи АТ, цитокіни та комплемент), що приводить до вибіркового націлювання, зв'язування, ушкодження, руйнування та/або виведення з організму хребетного інвазивних патогенів, клітин або тканин, інфікованих патогенами, ракових або інших аномальних клітин, або, у випадку аутоімунного процесу або патологічного запалення, нормальних клітин або тканин людини.

Термін «імуноterapia» належить до лікування суб'єкта, ураженого захворюванням або що має ризик зараження захворюванням або страждає на рецидив захворювання, із застосуванням способу, що включає індукцію, посилення, пригнічення або іншу модифікацію імунної відповіді. Приклади імуноterapiї включають, але не обмежуються перерахованими, види Т-клітинної terapiї. Т-клітинна терапия може включати адоптивну Т-клітинну терапію, імуноterapiю із застосуванням лімфоцитів, інфільтруючих пухлину (TIL), аутологічну клітинну терапію, терапію із застосуванням аутологічних конструйованих клітин (eACT) та алогенну трансплантацію Т-клітин. Однак фахівець у даній галузі техніки повинен визнати, що розкриті у даному описі способи модифікації підвищують ефективність будь-якої terapiї із застосуванням трансплантованих Т-клітин. Приклади Т-клітинної terapiї описані у патентних публікаціях США №№ 2014/0154228 та 2002/0006409, патенті США № 5728388 та міжнародній публікації № WO 2008/081035.

Т-клітини, застосовувані для імуноterapiї, можуть бути отримані з будь-якого джерела, відомого у даній галузі техніки. Наприклад, Т-клітини можуть бути отримані шляхом диференціювання *in vitro* з популяції гемопоетичних стовбурових клітин, або Т-клітини можуть бути отримані від суб'єкта. Т-клітини можуть бути отримані, наприклад, з мононуклеарних клітин периферичної крові (МПКК), кісткового мозку, тканини лімфатичних вузлів, пуповинної крові, тканини тимусу, тканини з осередку інфекції, асцити, плеврального ексудату, тканини селезінки та пухлин. Крім цього, Т-клітини можуть бути отримані з однієї або більше ліній Т-клітин,

доступних у даній галузі техніки. Т-клітини також можуть бути отримані з одиниці крові, зібраної у суб'єкта, із застосуванням будь-якої кількості методик, відомих фахівцеві у даній галузі техніки, таких як розділення за допомогою фікола (FICOLL™) та/або аферез. Додаткові способи виділення Т-клітин для Т-клітинної терапії розкриті у патентній публікації США № 2013/0287748, повний зміст якої включено у даний опис за допомогою посилання.

Термін «терапія із застосуванням аутологічних конструйованих клітин», який може бути скорочений як «еАСТ™», також відомий як адоптивний перенос клітин, являє собою спосіб, за допомогою якого власні Т-клітини пацієнта збирають та згодом генетично змінюють для розпізнавання та націлювання на один або більше антигенів, які експресуються на поверхні однієї або більше конкретних пухлинних клітин або клітин злоякісних новоутворень. Т-клітини можуть бути сконструйовані для експресії, наприклад, химерних рецепторів антигенів (CAR) або Т-клітинного рецептора (TCR). CAR-позитивні (+) Т-клітини сконструйовані для експресії позаклітинного одноланцюгового варіабельного фрагменту (scFv) зі специфічністю до конкретного пухлинного антигену, пов'язаного із внутрішньоклітинною сигнальною частиною, що містить щонайменше один коstimулюючий домен та щонайменше один домен активації. Коstimулюючий домен може бути отримано з (або відповідати), наприклад, CD28, а домен активації може бути отримано з (або відповідати), наприклад, CD3-дзета. У деяких варіантах реалізації CAR сконструйований таким чином, що він містить два, три, чотири або більше коstimулюючих доменів.

Термін «аутологічний» належить до будь-якого матеріалу, отриманого від того ж індивідуума, якому він згодом буде введений повторно. Наприклад, спосіб терапії із застосуванням аутологічних конструйованих клітин (еАСТ™) згідно із даним описом включає забір у пацієнта лімфоцитів, які потім конструюють для експресії, наприклад, конструкції CAR та далі вводять назад тому ж пацієнтові.

Термін «алогенний» належить до будь-якого матеріалу, отриманого від одного індивідуума, який потім вводять іншому індивідуумові того ж виду, наприклад, при алогенній трансплантації Т-клітин.

Отже, у деяких аспектах даний винахід включає спосіб лікування або запобігання стану, пов'язаного з небажаним та/або підвищеним вмістом CLL-1 у пацієнта, що включає введення пацієнту, який цього потребує, ефективної кількості щонайменше однієї виділеної антигензв'язуючої молекули, CAR або TCR, розкритих у даному описі.

Запропоновані способи лікування захворювань або розладів, включаючи рак. У деяких варіантах реалізації даний винахід належить до індукції опосередкованої Т-клітинами імунної відповіді у суб'єкта, що включає введення суб'єктові ефективної кількості конструйованих імунних клітин згідно зі даною заявкою. У деяких варіантах реалізації опосередкована Т-клітинами імунна відповідь спрямована проти клітини-мішені або клітин-мішеней. У деяких варіантах реалізації конструйована імунна клітина містить химерний рецептор антигену (CAR) або Т-клітинний рецептор (TCR). У деяких варіантах реалізації клітина-мішень являє собою пухлинну клітину. У деяких аспектах даний винахід включає спосіб лікування або запобігання злоякісному новоутворенню, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, ефективної кількості щонайменше однієї виділеної антигензв'язуючої молекули згідно із даним описом. У деяких аспектах даний винахід включає спосіб лікування або запобігання злоякісному новоутворенню, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, ефективної кількості щонайменше однієї імунної клітини, де імунна клітина містить щонайменше один химерний рецептор антигену, Т-клітинний рецептор та/або виділену антигензв'язуючу молекулу згідно із даним описом.

У деяких аспектах даний винахід включає фармацевтичну композицію, що містить щонайменше одну антигензв'язуючу молекулу згідно із даним описом та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. У деяких варіантах реалізації фармацевтична композиція додатково містить додатковий активний агент.

Антигензв'язуючі молекули, CAR, TCR, імунні клітини та їм подібні згідно із даним винаходом можуть застосовуватися для лікування мієлоїдних захворювань, включаючи, але не обмежуючись перерахованими, гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), хронічний мієлогенний лейкоз (ХМЛ), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (ХММЛ), ювенільний мієломоноцитарний лейкоз, атиповий хронічний мієлоїдний лейкоз, гострий промієлоцитарний лейкоз (ГПЛ), гострий монобластний лейкоз, гострий еритроїдний лейкоз, гострий мегакаріобластний лейкоз, мієлодиспластичний синдром (МДС), мієлопроліферативне захворювання, мієлоїдне новоутворення, мієлоїдну саркому, бластичне плазмочитоїдне дендритне клітинне новоутворення (BPDCN) або їх комбінації. Додаткові захворювання включають запальні та/або

аутоімунні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, псоріаз, алергія, астма, хвороба Крона, ЗЗК, СПК, фіброміалгія, мастоцитоз та целіакія.

Слід розуміти, що цільові дози клітин CAR+/CAR-T+/TCR+ можуть становити 1×10^6 - 2×10^{10} клітин/кг, переважно 2×10^6 клітин/кг, більш переважно. Слід розуміти, що дози вище та нижче цього діапазону можуть підходити для деяких суб'єктів, та за потреби підходящі величини доз можуть бути визначені лікарем. Крім того, відповідно до даного винаходу може бути передбачене багаторазове введення клітин.

Також запропоновані способи зменшення розміру пухлини у суб'єкта, що включають введення суб'єктові конструйованої клітини згідно із даним винаходом, де зазначена клітина містить химерний рецептор антигену, Т-клітинний рецептор або химерний рецептор антигену на основі Т-клітинного рецептора, що містять антигензв'язуючу молекулу, яка зв'язується з антигеном пухлини. У деяких варіантах реалізації суб'єкт має солідну пухлину або злоякісне захворювання крові, таке як лімфома або лейкоз. У деяких варіантах реалізації конструйовану клітину доставляють у ложі пухлини. У деяких варіантах реалізації рак присутній у кістковому мозку суб'єкта. У деяких варіантах реалізації конструйовані клітини являють собою аутологічні Т-клітини. У деяких варіантах реалізації конструйовані клітини являють собою алогенні Т-клітини. У деяких варіантах реалізації конструйовані клітини являють собою гетерологічні Т-клітини. У деяких варіантах реалізації конструйовані клітини згідно зі даною заявкою піддають трансфекції або трансдукції *in vivo*. У інших варіантах реалізації конструйовані клітини піддають трансфекції або трансдукції *ex vivo*. У даному описі термін «клітина *in vitro*» належить до будь-якої клітини, що культивується *ex vivo*. Зокрема, клітина *in vitro* може включати Т-клітину.

Способи можуть додатково включати введення одного або більше хіміотерапевтичних агентів. У деяких варіантах реалізації хіміотерапевтичний агент являє собою антилімфоцитарний (прекондиціонуючий) хіміотерапевтичний агент. Кращі схеми лікування з метою preconditionування, як і відповідні кращі біомаркери, описані у попередніх заявках на патент США 62/262143 та 62/167750, повний зміст яких включено у даний опис за допомогою посилання. У них описані, наприклад, способи кондиціонування пацієнта, який потребує Т-клітинної терапії, що включають введення пацієнтові кращих встановлених доз циклофосфаміду (від $200 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ до $2000 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$) та встановлених доз флударабіну (від $20 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ до $900 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$). Краща схема введення включає лікування пацієнта, що включає щоденне введення пацієнтові приблизно $500 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ циклофосфаміду та приблизно $60 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ флударабіну протягом трьох днів з наступним введенням пацієнтові терапевтично ефективної кількості конструйованих Т-клітин.

У інших варіантах реалізації антигензв'язуючу молекулу, трансдуковані (або іншим чином конструйовані) клітини (такі як CAR або TCR) та хіміотерапевтичний агент вводять у кількості кожного, ефективній для лікування захворювання або стану у суб'єкта.

У деяких варіантах реалізації композиції, що містять експресуючі CAR імунні ефекторні клітини, розкриті у даному описі, можуть бути введені разом з будь-якою кількістю хіміотерапевтичних агентів. Приклади хіміотерапевтичних агентів включають алкілюючі агенти, такі як тіотепа та циклофосфамід (Цитоксан (CYTOXANTM)); алкілсульфонати, такі як бусульфан, імпросульфан та піпосульфан; азиридины, такі як бензодоба, карбоквон, метуредоба та уредоба; етиленіміни та метилмеламіни, включаючи алтретамін, триетиленмеламін, триетилентіофосфорамід, триетилентіофосфорамід та триметилполмеламінова смола; похідні азотистого іприту, такі як хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамід, естрамустин, іфосфамід, мехлоретамін, мехлоретаміну оксиду гідрохлорид, мелфалан, новембіхін, фенестерин, преднімустин, трофосфамід, урацил мустард; похідні нітрозосечовини, такі як кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, німустин, ранімустин; антибіотики, такі як аклациноміцини, актиноміцини, антраміцини, азасерин, блеоміцини, кактиноміцини, каліхеаміцини, карабіцини, карміноміцини, карцинофілін, хромоміцини, дактиноміцини, даунорубіцини, деторубіцини, 6-діазо-5-оксо-L-норлейцини, доксорубіцини, епірубіцини, езорубіцини, ідарубіцини, марцелломіцини, мітоміцини, мікофенолова кислота, нוגаламіцини, оливоміцини, пепломіцини, потфіроміцини, пуроміцини, квеламіцини, родорубіцини, стрептонігрин, стрептозоцин, туберцидин, убенімекс, циностатин, зорубіцини; антиметаболіти, такі як метотрексат та 5-фторурацил (5-ФУ); аналоги фолієвої кислоти, такі як деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурину, такі як флударабін, 6-меркаптопурин, тіаміприн, тіогуанін; аналоги піримідину, такі як анцитабін, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабін, дидезоксиуридин, доксифлуридин, еноцитабін, флоксуридин, 5-ФУ; андрогени, такі як калустерон, дромостанолону пропіонат, епітіостанол, мелітіостан, тестостерон; засоби, що пригнічують функції надниркових, такі як аміноглутетимід, мітотан, трилостан; засоби для заповнення дефіциту фолієвої кислоти, такі як фолінова кислота; ацеглатон; альдофосфаміду

глікозид; амінолевулінову кислоту; амсакрин; бестрабуцил; бісантрен; едатрексат; дефофамін; демеколцин; діазиквон; ельформітин; елліптину ацетат; етоглюцид; галію нітрат; гідроксисечовину; лентинан; лонідамін; мітогуазон; мітоксантрон; мопідамол; нітракрин; пентостатин; фенамет; пірарубіцин; подофілінову кислоту; 2-етилгідразид; прокарбазин; PSK®; разоксан; сизофіран; спірогерманій; тенуазонову кислоту; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриетиламін; уретан; віндезин; дакарбазин; манномустин; мітобронітол; мітолактол; піпоброман; гацитозин; арабінозид («Ara-C»); циклофосфамід; тіотепу; таксоїди, наприклад, паклітаксел (Таксол (TAXOLTM), Bristol-Myers Squibb) та доцетаксел (Таксотер (TAXOTERE®), Rhone-Poulenc Roger); хлорамбуцил; гемцитабін; 6-тіогуанін; меркаптопурин; метотрексат; сполуки платини, такі як цисплатин та карбоплатин; вінбластин; платину; етопозид (VP-16); іфосфамід; мітоміцин С; мітоксантрон; вінкрисдин; вінорелбін; навельбін; новантрон; теніпозид; дауноміцин; аміноптерин; кселоду; ібандронат; CPT-11; інгібітор топоізомерази RFS2000; дифторметилорнітин (ДМФО); похідні ретиноевої кислоти, такі як Таргретин (TargretinTM) (бексаротен), Панретин (PanretinTM) (алітретиноїн); Онтак (ONTAKTM) (денілейкін дифтитокс); еспераміцини; капецитабін та фармацевтично прийнятні солі, кислоти або похідні будь-якого із зазначених вище. Також у це визначення включені антигормональні агенти, дія яких спрямована на регуляцію або пригнічення дії гормонів на пухлини, такі як антиестрогени, включаючи, наприклад, тамоксифен, ралоксифен, інгібуючі ароматазу 4(5)-імідазоли, 4-гідрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон та тореміфен (Фарестон (Fareston)); та антиандроگени, такі як флутамід, нілутамід, бікалутамід, лейпорид та гозерелін; та фармацевтично прийнятні солі, кислоти або похідні будь-якого із зазначених вище. Також у випадку необхідності вводять комбінації хіміотерапевтичних агентів, що включають, але не обмежуючись перерахованими, комбінацію СНОР, тобто циклофосфамід (Цитоксан (Cytoxan®)), доксорубіцин (гідроксидоксорубіцин), вінкрисдин (Онковін (Oncovin®)) та преднізон.

У деяких варіантах реалізації хіміотерапевтичний агент вводять одночасно із введенням або протягом одного тижня після введення конструйованої клітини, поліпептиду або нуклеїнової кислоти. У інших варіантах реалізації хіміотерапевтичний агент вводять у період часу від 1 до 4 тижнів або від 1 тижня до 1 місяця, від 1 тижня до 2 місяців, від 1 тижня до 3 місяців, від 1 тижня до 6 місяців, від 1 тижня до 9 місяців або від 1 тижня до 12 місяців після введення конструйованої клітини або нуклеїнової кислоти. У інших варіантах реалізації хіміотерапевтичний агент вводять щонайменше за 1 місяць до введення клітини, поліпептиду або нуклеїнової кислоти. У деяких варіантах реалізації способи додатково включають введення двох або більше хіміотерапевтичних агентів.

Разом з композиціями згідно із даним описом можуть застосовуватися різні додаткові терапевтичні агенти. Наприклад, потенційно підходящі додаткові терапевтичні агенти включають інгібітори PD-1, такі як ніволумаб (Опдиво (Opdivo®)), пембролізумаб (Кейтруда (Keytruda®)), пембролізумаб, піділізумаб та атезолізумаб.

Додаткові терапевтичні агенти, що підходять для застосування у комбінації з даним винаходом, включають, але не обмежуються перерахованими, ібрутиніб (Імбрувіка (Imbruvica®)), офатумумаб (Арзерра (Arzerra®)), ритуксимаб (Ритуксан (Rituxan®)), бевацизумаб (Авастин (Avastin®)), трастузумаб (Герцептин (Herceptin®)), трастузумаб емтанзин (Кадсила (KADCYLA®)), іматиніб (Глівек (Gleevec®)), цетуксимаб (Ербітукс (Erbix®)), панітумумаб (Вектибікс (Vectibix®)), катумаксамаб, ібритумомаб, офатумумаб, тозитумомаб, брентуксимаб, алемтузумаб, гемтузумаб, ерлотиніб, гефінітиб, вандетаніб, афатиніб, лапатиніб, нератиніб, акситиніб, маситиніб, пазопаніб, сунітиніб, сорафеніб, тоцераніб, лестауртиніб, акситиніб, цедираніб, ленватиніб, нінтеданіб, пазопаніб, регорафеніб, семаксаніб, сорафеніб, сунітиніб, тивозаніб, тоцераніб, вандетаніб, ентректиніб, кабозантиніб, іматиніб, дазатиніб, нілотиніб, понатиніб, радотиніб, бозутиніб, лестауртиніб, руксолітиніб, пакритиніб, кобіметиніб, селуметиніб, траметиніб, бініметиніб, алектиніб, церитиніб, кризотиніб, афліберцепт, адипотид, денілейкін дифтитокс, інгібітори mTOR, такі як еверолімус та темсіролімус, інгібітори сигнального шляху Hedgehog, такі як сонідегіб та вісмодегіб, інгібітори CDK, такі як інгібітор CDK (палбоцикліб).

У додаткових варіантах реалізації композиція, що містить імунні клітини, які містять CAR та/або TCR, може бути введена разом із протизапальним агентом. Протизапальні агенти або лікарські засоби включають, але не обмежуються перерахованими, стероїди та глюкокортикоїди (включаючи бетаметазон, будесонід, дексаметазон, гідрокортизону ацетат, гідрокортизон, гідрокортизон, метилпреднізолон, преднізолон, преднізон, триамцинолон), нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи аспірин, ібупрофен, напроксен, метотрексат, сульфасалазин, лефлуномід, лікарські засоби, що пригнічують ФНП, циклофосфамід та мікофенолат. Типові НПЗЗ включають ібупрофен, напроксен, напроксену натрій, інгібітори Cox-

2 та сіалілати. Типові анальгетики включають ацетамінофен, оксикодон, трамадол або пропоксифену гідрохлорид. Типові глюкокортикоїди включають кортизон, дексаметазон, гідрокортизон, метилпреднізолон, преднізолон або преднізон. Типові модифікатори біологічної відповіді включають молекули, спрямовані проти маркерів клітинної поверхні (наприклад, CD4, CD5 і т.д.), інгібітори цитокінів, такі як антагоністи ФНП (наприклад, етанерцепт (Енбрел (ENBREL®)), адалімумаб (Хуміра (HUMIRA®)) та інфліксимаб (Ремікейд (REMICADE®)), інгібітори хемокінів та інгібітори молекул адгезії. Модифікатори біологічної відповіді включають моноклональні антитіла, а також рекомбінантні форми молекул. Типові БМАРП включають азатіоприн, циклофосфамід, циклоспорин, метотрексат, пеніцилламін, лефлуномід, сульфасалазин, гідроксихлорохін, сполуки золота (для перорального (ауранофін) та внутрішньом'язового введення) та міноциклін.

У деяких варіантах реалізації композиції згідно із даним описом вводять разом із цитокіном. Термін «цитокін» у даному описі належить до білків, що вивільняються однією клітинною популяцією, які діють на іншу клітину як медіатори міжклітинних взаємодій. Прикладами цитокінів є лімфокіни, монокіни та традиційні поліпептидні гормони. У число цитокінів входять гормони росту, такі як гормон росту людини, N-метіонільований гормон росту людини та бичачий гормон росту; паратиреоїдний гормон; тироксин; інсулін; проінсулін; релаксин; прорелаксин; глікопротеїнові гормони, такі як фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), тиреостимулюючий гормон (ТСГ) та лютеїнізуючий гормон (ЛГ); фактор росту гепатоцитів (ФРН); фактор росту фібробластів (ФРФ); пролактин; плацентарний лактоген; інгібуюча речовина Мюллера; гонадотропін-асоційований пептид миші; інгібін; активін; фактор росту ендотелію судин; інтегрин; тромбопоетин (ТПО); фактори росту нервової тканини (NGF), такі як NGF-бета; фактор росту тромбоцитів; трансформуючі фактори росту (ТФР), такі як ТФР-альфа та ТФР-бета; інсуліноподібний фактор росту-I та -II; еритропоетин (ЕПО); остеоіндуктивні фактори; інтерферони, такі як інтерферон-альфа, -бета та -гама; колонієстимулюючі фактори (КСФ), такі як макрофагальний колонієстимулюючий фактор (М-КСФ); гранулоцитарно-макрофагальний КСФ (ГМ-КСФ) та гранулоцитарний КСФ (Г-КСФ); інтерлейкіни (ІЛ), такі як ІЛ-1, ІЛ-1-альфа, ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-8, ІЛ-9, ІЛ-10, ІЛ-11, ІЛ-12; ІЛ-15, фактор некрозу пухлини, такий як ФНП-альфа або ФНП-бета; та інші поліпептидні фактори, включаючи ЛІФ та ліганд Kit (KL). У даному описі термін «цитокін» включає білки, отримані із природних джерел або з культури рекомбінантних клітин, та біологічно активні еквіваленти цитокінів із нативною послідовністю.

У деяких аспектах даний винахід включає антигензв'язуючу молекулу, яка зв'язується з CLL-1 з Kd, яка становить менше 100 пМ. У деяких варіантах реалізації антигензв'язуюча молекула зв'язується з Kd, яка становить менше 10 пМ. У інших варіантах реалізації антигензв'язуюча молекула зв'язується з Kd, яка становить менше 5 пМ.

Способи одержання

Для одержання полінуклеотидів, поліпептидів, векторів, антигензв'язуючих молекул, імунних клітин, композицій і т. п. відповідно до даного винаходу може застосовуватися множина відомих методик.

Імунні клітини згідно із даним описом можуть бути отримані від суб'єкта, після чого здійснюють їхню обробку *in vitro* або генетичну модифікацію. У деяких варіантах реалізації імунні клітини включають Т-клітини. Т-клітини можуть бути отримані з ряду джерел, включаючи моноклеарні клітини периферичної крові (МКПК), кістковий мозок, тканину лімфатичних вузлів, пуповинну кров, тканину тимусу, тканину з осередку інфекції, асцит, плевральний екссудат, тканину селезінки та пухлини. У деяких варіантах реалізації Т-клітини можуть бути отримані з одиниці крові, зібраної у суб'єкта, із застосуванням будь-якої кількості методик, відомих фахівцям у даній галузі техніки, таких як розділення за допомогою фікола (FICOLLTM). Переважно клітини можуть бути отримані із циркулюючої крові суб'єкта шляхом аферезу. Продукт аферезу, як правило, містить лімфоцити, включаючи Т-клітини, моноцити, гранулоцити, В-клітини, інші ядровмісні лейкоцити, еритроцити та тромбоцити. У деяких варіантах реалізації клітини, зібрані шляхом аферезу, промивають для видалення фракції плазми та поміщають у підходящий буфер або середовище для наступної обробки. Клітини можуть бути промиті ФСБ. Слід мати на увазі, що може використовуватися стадія промивання, наприклад, з використанням напівавтоматичної проточної центрифуги – наприклад, CobeTM 2991 cell processor, Baxter CytoMateTM, або тому подібного. Після промивання клітини можуть бути ресуспендовані у різних біосумісних буферах або іншому сольовому розчині з буфером або без нього. У деяких варіантах реалізації небажані компоненти зразку, отриманого шляхом аферезу, можуть бути видалені.

У деяких варіантах реалізації Т-клітини виділяють із МКПК шляхом лізису червоних клітин крові та збідніння моноцитів, наприклад, за допомогою центрифугування у градієнті перкола (PERCOLLTM). Конкретна субпопуляція Т-клітин, така як Т-клітини CD28+, CD4+, CD8+, CD45RA+ та CD45RO+, може бути додатково виділена із застосуванням методик позитивного або негативного відбору, відомих у даній галузі техніки. Наприклад, збагачення популяції Т-клітин шляхом негативного відбору може бути виконане за допомогою комбінації антитіл, націлених на поверхневі маркери, унікальні для клітин, що відбираються за допомогою негативного відбору. Одним із застосовуваних способів є сортування та/або відбір клітин за допомогою негативної магнітної імунної адгезії або проточної цитометрії із застосуванням коктейлю моноклональних антитіл, націлених на маркери клітинної поверхні, що присутні на клітинах, що відбираються за допомогою негативного відбору. Наприклад, для збагачення клітинами CD4+ за допомогою негативного відбору коктейль моноклональних антитіл, як правило, містить антитіла проти CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR та CD8. Також проточна цитометрія та сортування клітин можуть використовуватися для виділення цільових популяцій клітин для застосування згідно із даним винаходом.

МКПК можуть використовуватися безпосередньо для генетичної модифікації імунних клітин (такої як CAR або TCR) із застосуванням способів згідно із даним описом. У деяких варіантах реалізації після виділення МКПК можуть бути додатково виділені Т-лімфоцити, і як цитотоксичні Т-лімфоцити, так і Т-лімфоцити-хелпери можуть бути розсортовані з одержанням субпопуляцій інтактних Т-клітин, Т-клітин пам'яті та ефекторних Т-клітин або до, або після генетичної модифікації та/або експансії.

У деяких варіантах реалізації клітини CD8+ додатково сортують із одержанням інтактних клітин, центральних клітин пам'яті та ефекторних клітин шляхом виявлення антигенів клітинної поверхні, які пов'язані з кожним із цих типів клітин CD8+. У деяких варіантах реалізації експресія фенотипових маркерів центральних Т-клітин пам'яті включає CD45RO, CD62L, CCR7, CD28, CD3 та CD127, та зазначені клітини є негативними відносно гранзиму В. У деяких варіантах реалізації центральні Т-клітини пам'яті являють собою Т-клітини CD45RO+, CD62L+, CD8+. У деяких варіантах реалізації ефекторні Т-клітини є негативними відносно CD62L, CCR7, CD28 та CD127 та позитивними відносно гранзиму В та перфорину. У деяких варіантах реалізації Т-клітини CD4+ додатково сортують із одержанням їх субпопуляцій. Наприклад, Т-клітини-хелпери CD4+ можуть бути розсортовані з одержанням інтактних клітин, центральних клітин пам'яті та ефекторних клітин шляхом виявлення популяцій клітин, що містять антигени клітинної поверхні.

Імунні клітини, такі як Т-клітини, після виділення можуть бути піддані генетичній модифікації із застосуванням відомих способів, або може бути проведена активація та експансія зазначених імунних клітин (або диференціювання у випадку клітин-попередників) *in vitro*, а потім їх генетична модифікація. У іншому варіанті реалізації імунні клітини, такі як Т-клітини, піддають генетичній модифікації химерними рецепторами антигенів згідно із даним описом (наприклад, трансдукції вірусним вектором, що містить одну або більше нуклеотидних послідовностей, що кодують CAR) та потім активації та/або експансії *in vitro*. Способи здійснення активації та експансії Т-клітин відомі у даній галузі техніки та описані, наприклад, у патенті США № 6905874; патенті США № 6867041; патенті США № 6797514 та публікації PCT WO2012/079000, повний зміст яких включено у даний опис за допомогою посилання. У цілому, такі способи включають приведення МКПК або виділених Т-клітин у контакт зі стимулюючою молекулою та костимулюючою молекулою, такими як антитіла проти CD3 та проти CD28, як правило, приєднані до частинки або іншої поверхні, у культуральному середовищі з підходящими цитокінами, такими як ІЛ-2. Антитіла проти CD3 та проти CD28, приєднані до однієї і тієї ж частинки, виступають як «сурогатна» антигенпрезентуюча клітина (АПК). Одним із прикладів є система Dynabeads®, система активатора/стимулятора CD3/CD28 для фізіологічної активації Т-клітин людини. У інших варіантах реалізації Т-клітини можуть бути піддані активації та стимуляції їх проліферації за допомогою живильних клітин та підходящих антитіл та цитокінів із застосуванням таких способів, як способи, описані у патенті США № 6040177; патенті США № 5827642 та публікації WO2012129514, повний зміст яких включено у даний опис за допомогою посилання.

Деякі способи одержання конструкцій та конструйованих імунних клітин згідно із даним винаходом описані у заявці PCT PCT/US15/14520, повний зміст якої включено у даний опис за допомогою посилання. Додаткові способи одержання конструкцій та клітин наведені у попередній заявці на патент США № 62/244036, повний зміст якої включено у даний опис за допомогою посилання.

Слід розуміти, що МКПК можуть додатково включати інші цитотоксичні лімфоцити, такі як НК-клітини або NKT-клітини. Вектор експресії, що несе кодуючу послідовність химерного

рецептора, розкритого у даному описі, може бути введений у популяцію донорських Т-клітин, NK-клітин або NKT-клітин людини. Успішно трансдуковані Т-клітини, що несуть вектор експресії, можуть бути розсортовані за допомогою проточної цитометрії для виділення CD3-позитивних Т-клітин та потім може бути додатково проведене їхнє розмноження для збільшення кількості цих експресуючих CAR Т-клітин одночасно з активацією клітин із застосуванням антитіл проти CD3 та IL-2 або інших способів, відомих у даній галузі техніки, описаних у іншій частині даного опису. Для кріоконсервування експресуючих CAR Т-клітин для зберігання та/або готування для застосування у суб'єкта, що є людиною, використовують стандартні методики. У одному варіанті реалізації трансдукцію *in vitro*, культивування та/або експансію Т-клітин проводять за відсутності продуктів, отриманих від тварин, що не є людиною, таких як ембріональна теляча сироватка та ембріональна бичача сироватка.

Для клонування полінуклеотидів вектор може бути введений у клітину-хазяїна (виділену клітину-хазяїна) для забезпечення реплікації самого вектора і, таким чином, збільшення кількості копій полінуклеотиду, що міститься у ньому. Клонуючі вектори можуть містити компоненти послідовності, як правило, що включають, але не обмежуються перерахованими, точку початку реплікації, промоторні послідовності, послідовності ініціації транскрипції, енхансери послідовності та селектовані маркери. Ці елементи можуть бути вибрані середнім фахівцем у даній галузі техніки залежно від конкретного випадку. Наприклад, точка початку реплікації може бути вибрана для забезпечення автономної реплікації вектора у клітині-хазяїні.

У деяких варіантах реалізації у даному описі запропоновані виділені клітини-хазяїни, що містять вектор, запропонований у даному описі. Клітини-хазяїни, що містять зазначений вектор, можуть бути придатні для застосування при експресії або клонуванні полінуклеотиду, що міститься у векторі. Підходящі клітини-хазяїни можуть включати, не обмежуючись перерахованими, прокаріотичні клітини, клітини грибів, дріжджові клітини або вищі еукаріотичні клітини, такі як клітини ссавців. Підходящі для цієї мети прокаріотичні клітини включають, не обмежуючись перерахованими, еубактерії, такі як грамнегативні або грампозитивні організми, наприклад *Enterobacteriaceae*, такі як *Escherichia*, наприклад *E. coli*, *Enterobacter*, *Erwinia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, наприклад *Salmonella typhimurium*, *Serratia*, наприклад *Serratia marcescans*, та *Shigella*, а також *Bacilli*, такі як *B. subtilis* та *B. licheniformis*, *Pseudomonas*, такі як *P. aeruginosa*, та *Streptomyces*.

Вектор може бути введений у клітину-хазяїна із застосуванням будь-яких підходящих способів, відомих у даній галузі техніки, включаючи, але не обмежуючись перерахованими, опосередковану ДЕАЕ-декстраном доставку, метод осадження фосфатом кальцію, опосередковану катіонними ліпідами доставку, опосередковану ліпосомами трансфекцію, електропорацію, бомбардування мікрочастинками, опосередковану рецептором доставку гену, доставку, опосередковану полілізином, гістоном, хітозаном та пептидами. Стандартні способи трансфекції та трансформації клітин для експресії цільового вектора добре відомі у даній галузі техніки. У ще одному варіанті реалізації для генетичної модифікації донорської популяції імунних ефektorних клітин може застосовуватися суміш різних векторів експресії, де кожен вектор кодує відмінний від інших CAR, розкритий у даному описі. Отримані трансдуковані імунні ефektorні клітини утворюють змішану популяцію конструйованих клітин, де частина конструйованих клітин експресує більше одного різних CAR.

У одному варіанті реалізації даного винаходу запропонований спосіб зберігання генетично конструйованих клітин, які експресують CAR або TCR, націлених на білок CLL-1. Цей спосіб включає кріоконсервування імунних клітин таким чином, що клітини залишаються життєздатними при відтаванні. Частина імунних клітин, які експресують зазначені CAR, можуть бути піддані кріоконсервуванню із застосуванням способів, відомих у даній галузі техніки, для забезпечення постійного джерела таких клітин для наступного лікування пацієнтів, що страждають від злоякісного новоутворення. За необхідності піддані кріоконсервуванню трансформовані імунні клітини можуть бути розморожені, вирощені та може бути проведена їхня експансія для збільшення кількості таких клітин.

У даному описі термін «кріоконсервування» належить до забезпечення схоронності клітин шляхом охолодження до негативних температур, таких як (як правило) 77 градусів Кельвіна, або -196 °C (точка кипіння рідкого азоту). Кріозахисні агенти часто застосовують при негативних температурах для захисту консервованих клітин від ушкодження внаслідок заморожування при низьких температурах або нагрівання до кімнатної температури. Агенти для кріоконсервування та оптимальна швидкість охолодження можуть захистити клітину від ушкодження. Кріозахисні агенти, які можуть застосовуватися згідно із даним винаходом, включають, але не обмежуються перерахованими: диметилсульфоксид (ДМСО) (Lovelock & Bishop, *Nature* (1959); 183: 1394-1395; Ashwood-Smith, *Nature* (1961); 190: 1204-1205), гліцерин, полівінілпіролідін (Rinfret, Ann.

N.Y. Acad. Sci.(1960); 85: 576) та поліетиленгліколь (Sloviter & Ravdin, Nature (1962); 196: 48). Краща швидкість охолодження становить 1-3 °C/хвилину.

Термін «по суті, чистий» використовується для позначення того, що вміст даного компоненту є високим. Зазначений компонент переважно є переважним компонентом, що присутній у композиції. Переважно його вміст становить більше 30 %, більше 50 %, більше 75 %, більше 90 % або навіть більше 95 % при визначенні на основі співвідношення суха маса/суха маса відносно до всієї розглянутої композиції. При дуже високому вмісті (наприклад, при вмісті більше 90 %, більше 95 % та більше 99 % компонент можна розглядати як такий, що знаходиться у «чистій формі». Біологічно активні речовини згідно із даним винаходом (CAR, TCR, виділені поліпептиди, виділені молекули нуклеїнової кислоти, антигензв'язуючі молекули, фрагменти) можуть бути отримані у формі, по суті, вільній від однієї або більше домішок, з якими зазначена речовина може бути зв'язана у інших випадках. У випадку, якщо композиція, по суті, вільна від даної домішки, вміст зазначеної домішки буде низьким (наприклад, при вмісті менше 10 %, менше 5 % або менше 1 % на основі співвідношення суха маса/суха маса, зазначеного вище).

У деяких варіантах реалізації клітини готують, спочатку збираючи їх з їх культурального середовища, а потім здійснюючи їх промивання та концентрування у середовищі та контейнерній системі, що підходять для введення («фармацевтично прийнятний» носій) у ефективній для лікування кількості. Підходящі середовища для інфузій можуть являти собою будь-який ізотонічний склад, як правило, фізіологічний розчин, Нормосол Р (Normosol™ R) (Abbott) або Плазма-Лит А (Plasma-Lyte™ A) (Baxter), однак також можуть застосовуватися 5 % декстроза у воді або Рінгера лактат. До середовища для інфузій може бути доданий сироватковий альбумін людини.

Потрібна для лікування кількість клітин у композиції звичайно становить щонайменше 2 клітини (наприклад, підгрупа із щонайменше 1 центральної Т-клітини пам'яті CD8+ та щонайменше 1 Т-клітини-хелпера CD4+) або, більш часто, більше 102 клітин та до 106, до 108 або 109 клітин включно, та може становити більше 1010 клітин. Кількість клітин буде залежати від бажаного застосування, для якого призначена композиція, та типу клітин, що містяться у ній. Щільність бажаних клітин, як правило, становить більше 106 клітин/мл, та звичайно становить більше 107 клітин/мл, звичайно 108 клітин/мл або більше. Клінічно значима кількість імунних клітин може бути розподілена на декілька інфузій, які у сукупності становлять або перевищують 105, 106, 107, 108, 109, 1010, 1011 або 1012 клітин. У деяких аспектах даного винаходу, зокрема, оскільки всі введені за допомогою інфузії клітини будуть перенацілені (переспрямовані) на конкретний антиген-мішень (CLL-1), можуть бути введені менші кількості клітин, у межах 106/кілограм (106-1011 на пацієнта). Засоби, що містять CAR, можуть бути багаторазово введені у дозах діапазонів, що знаходяться у цих межах. Клітини можуть бути аутологічними, алогенними або гетерологічними для пацієнта, що піддається терапії.

Популяції клітин, які експресують CAR, згідно із даним винаходом можуть бути введені або окремо, або у вигляді фармацевтичної композиції разом з розріджувачами та/або іншими компонентами, такими як ІЛ-2 або інші цитокіни або популяції клітин. Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом можуть містити популяцію клітин, які експресують CAR або TCR, таких як Т-клітини згідно із даним описом, разом з одним або більше фармацевтично або фізіологічно прийнятними носіями, розріджувачами або допоміжними речовинами. Такі композиції можуть містити буфери, такі як нейтральний забуферений фізіологічний розчин, забуферений фосфатом фізіологічний розчин і таке інше; вуглеводи, такі як глюкоза, маноза, сахароза або декстрини, маніт; білки; поліпептиди або амінокислоти, такі як гліцин; антиоксиданти; хелатуючі агенти, такі як ЕДТА або глутатіон; ад'юванти (наприклад, гідроксид алюмінію) та консерванти. Композиції згідно із даним винаходом переважно готують для внутрішньовенного введення.

Фармацевтичні композиції (розчини, суспензії або тому подібне) можуть містити одне або більше із наступного: стерильні розріджувачі, такі як вода для ін'єкцій, сольовий розчин, переважно фізіологічний розчин; розчин Рінгера, ізотонічний хлорид натрію, нелеткі масла, такі як синтетичні моно- або дигліцериди, які можуть служити як розчинник або суспендує середовище, поліетиленгліколи, гліцерин, пропіленгліколь або інші розчинники; антибактеріальні агенти, такі як бензиловий спирт або метилпарабен; антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота або гідросульфат натрію; хелатуючі агенти, такі як етилендіамінтетраоцтова кислота; буфери, такі як ацетатні, цитратні або фосфатні, та агенти для регулювання тоничності, такі як хлорид натрію або декстроза. Препарат для парентерального введення може бутиведений у ампули, шприци для одноразового застосування або флакони для багаторазового введення зі скла або пластику. Фармацевтична композиція для ін'єкційного введення переважно є стерильною.

Слід розуміти, що небажані явища можуть бути зведені до мінімуму шляхом трансдукції імунних клітин (що містять один або більше CAR або TCR) суїцидним геном. Також може вимагатися введення у імунні клітини індукційного «включаючого» або «прискорювального» перемикача. Підходящі методики включають використання індукційної каспази-9 (заявка на патент США 2011/0286980) або тимідинкінази до, після або під час проведення трансдукції клітин конструкцією CAR згідно із даним винаходом. Додаткові способи введення суїцидних генів та/або «включаючих» перемикачів включають технологію TALENS, цинкові пальці, інтерферуючу РНК (RNAi), малу інтерферуючу РНК (siRNA), малу шпилькову РНК (shRNA), антизначеннєву технологію та інші методики, відомі у даній галузі техніки.

Згідно із даним винаходом у даний опис можуть бути включені додаткові методики регуляції за допомогою перемикача, що належить до типу «вмикач-вимикач» (on-off) або до інших типів. Ці методики можуть включати застосування доменів димеризації та факультативних активаторів димеризації таких доменів. Ці методики включають, наприклад, методики, що включають застосування систем димеризації FKBP/рапалог у деяких клітинах, описані у джерелі Wu et al., Science 2014 350 (6258), повний зміст якого включено у даний опис за допомогою посилання. Додаткова технологія димеризації описана, наприклад, у джерелі Fegan et al. Chem. Rev. 2010, 110, 3315-3336, а також патентах США №№ 5830462; 5834266; 5869337 та 6165787, повний зміст яких також включений у даний опис за допомогою посилання. Додаткові пари димеризації можуть включати циклоспорин-А/циклофілін, рецептор, естроген/рецептор естрогену (необов'язково із застосуванням тамоксифену), глюкокортикоїди/рецептор глюкокортикоїдів, тетрациклін/рецептор тетрацикліну, вітамін D/рецептор вітаміну D. Додаткові приклади технології димеризації наведені, наприклад, у WO 2014/127261, WO 2015/090229, US 2014/0286987, US2015/0266973, US2016/0046700, патенті США № 8486693, US 2014/0171649 і US 2012/0130076, повний зміст яких також включений у даний опис за допомогою посилання.

Слід розуміти, що описи, використовувані у даному описі, наведені тільки як приклад і пояснення та не обмежують заявлений винахід. У цій заявці використання однини включає множину, якщо спеціально не зазначене інше.

Заголовки розділів, використовувані у даному описі, призначені тільки для організаційних цілей та не повинні тлумачитися як обмежуючі описане. Усі документи або частини документів, наведені у даній заявці, включаючи, але не обмежуючись перерахованими, патенти, заявки на патенти, статті, книги та наукові праці, явно повністю включені у даний опис за допомогою посилання для будь-якої мети. Відповідно до даного опису наступні терміни, якщо не зазначене інше, слід розуміти як такі, що мають наступні значення:

У даній заявці використання «або» означає «та/або», якщо не зазначене інше. Крім того, використання терміну «включаючи», а також інших форм, таких як «включає/містить» та «включений/що міститься», не є обмежувачим. Крім того, такі терміни як «елемент» або «компонент» охоплюють як елементи та компоненти, які містять одну одиницю, так і елементи та компоненти, які містять більше однієї субодиниці, якщо спеціально не вказано інше.

Термін «активність CLL-1» включає будь-яку біологічну дію CLL-1. У деяких варіантах реалізації активність CLL-1 включає здатність CLL-1 взаємодіяти або зв'язуватися із субстратом або рецептором.

Термін «полінуклеотид», «нуклеотид» або «нуклеїнова кислота» включає як одноланцюгові, так і дволанцюгові полімери нуклеотидів. Він переважно включає виділені полінуклеотиди, нуклеотиди або нуклеїнові кислоти, зазначені у даному описі. Нуклеотиди, з яких складається полінуклеотид, можуть являти собою рибонуклеотиди, або дезоксирибонуклеотиди, або модифіковану форму будь-якого типу нуклеотиду. Зазначені модифікації включають модифікації основи, такі як похідні бромурину та інозину, модифікації рибози, такі як 2',3'-дидезоксирибоза, та модифікації міжнуклеотидних зв'язків, такі як фосфоротіоат, фосфородитіоат, фосфороселеноат, фосфородиселеноат, фосфоранілотіоат, фосфораніладат та фосфорамідат.

Термін «олігонуклеотид» належить до полінуклеотиду, що містить 200 або менше нуклеотидів. Олігонуклеотиди можуть бути одноланцюговими або дволанцюговими, наприклад, для застосування при конструюванні мутантного гену. Олігонуклеотиди можуть являти собою значеннєві або антизначеннєві олігонуклеотиди. Олігонуклеотид може містити мітку, включаючи радіоактивну мітку, флюоресцентну мітку, гаптен або антигенну мітку для аналізу з метою виявлення. Олігонуклеотиди можуть використовуватися, наприклад, як праймери для ПЛР, праймери для клонування або гібридизаційних зондів.

Термін «регуляторна послідовність» належить до полінуклеотидної послідовності, яка може впливати на експресію та процесинг кодуєчих послідовностей, з якими вона лігвана. Характер таких регуляторних послідовностей може залежати від організму-хазяїна. У конкретних

варіантах реалізації регуляторні послідовності для прокариот можуть містити промотор, сайт зв'язування рибосом та послідовність термінації транскрипції. Наприклад, регуляторні послідовності для еукаріот можуть містити промотори, що містять один або множину сайтів розпізнавання для факторів транскрипції, послідовності енхансерів транскрипції, послідовність термінації транскрипції. «Регуляторні послідовності» можуть містити лідерні послідовності (сигнальні пептиди) та/або послідовності партнерів по злиттю.

У деяких варіантах реалізації полінуклеотид згідно із даним винаходом, що кодує CAR або TCR, може додатково містити лідерну послідовність або лідерний пептид (що також згадується у даному описі як «сигнальний пептид»). У деяких варіантах реалізації лідерний пептид містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше приблизно на 75 %, щонайменше приблизно на 80 %, щонайменше приблизно на 85 %, щонайменше приблизно на 90 %, щонайменше приблизно на 95 %, щонайменше приблизно на 96 %, щонайменше приблизно на 97 %, щонайменше приблизно на 98 %, щонайменше приблизно на 99 % або на 100 % ідентична амінокислотній послідовності MALPVTALLPLALLLHAARP (SEQ ID NO: 144). У деяких варіантах реалізації лідерний пептид містить амінокислотну послідовність, що являє собою SEQ ID NO: 144.

У даному описі термін «функціонально зв'язаний» означає, що компоненти, до яких застосовується цей термін, взаємозалежні таким чином, що це дозволяє їм виконувати властиві їм функції у підходящих умовах.

Термін «вектор» означає будь-яку молекулу або об'єкт (наприклад, нуклеїнову кислоту, плазмиду, бактеріофаг або вірус), використовуваний для переносу інформації, що кодує білок, у клітину-хазяїна. Термін «вектор експресії» або «конструкція експресії» належить до вектора, який підходить для трансформації клітини-хазяїна та містить послідовності нуклеїнових кислот, які направляють та/або регулюють (разом із клітиною-хазяїном) експресію однієї або більше гетерологічних кодуючих ділянок, функціонально пов'язаних з ними. Конструкція експресії може містити, але не обмежується перерахованими, послідовності, які впливають на транскрипцію, трансляцію або регулюють їх, та, якщо присутні інтрони, впливають на сплайсинг РНК кодуючої ділянки, функціонально пов'язаної з ними.

Термін «клітина-хазяїн» належить до клітини, яка була трансформована або здатна зазнати трансформації із застосуванням послідовності нуклеїнової кислоти та внаслідок цього експресує цільовий ген. Термін включає потомство батьківської клітини незалежно від того, чи ідентично потомство вихідній батьківській клітині по морфології або набору генів, за умови, що є присутнім цільовий ген.

Термін «трансформація» належить до зміни генетичних характеристик клітини, та клітина є трансформованою, якщо вона була модифікована таким чином, що містить нову ДНК або РНК. Наприклад, клітина є трансформованою у випадку, коли вона генетично модифікована стосовно її нативного стану шляхом введення нового генетичного матеріалу за допомогою трансфекції, трансдукції або інших методик. Після трансфекції або трансдукції трансформуюча ДНК може рекомбінувати із ДНК клітини шляхом фізичного вбудовування у хромосому клітини, або може тимчасово утримуватися як епісомальний елемент, не піддаючись реплікації, або може незалежно реплікуватися як плазмід. Вважається, що клітина «стабільно трансформована», коли ДНК, що трансформується, реплікується при діленні клітини.

Термін «трансфекція» належить до поглинання чужорідної або екзогенної ДНК клітиною. Ряд способів трансфекції добре відомий у даній галузі техніки та розкритий у даному описі. Див., наприклад, Graham et al., 1973, Virology 52:456; Sambrook et al., 2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, вище; Davis et al., 1986, Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier; Chu et al., 1981, Gene 13:197.

Термін «трансдукція» належить до процесу, за допомогою якого чужорідну ДНК вводять у клітину за допомогою вірусного вектора. Див. Jones et al., (1998). Genetics: principles and analysis. Boston: Jones & Bartlett Publ.

Терміни «поліпептид» або «білок» належать до макромолекули, що містить амінокислотну послідовність білка, включаючи делеції, вставки та/або заміни однієї або більше амінокислот нативної послідовності, та яка переважно містить не більше 8 амінокислотних заміни. Переважно поліпептиди або білки виділяють, як зазначено у даному описі. Терміни «поліпептид» та «білок» зокрема охоплюють антигензв'язуючі молекули CLL-1, антитіла або послідовності, які містять делеції, вставки та/або заміни однієї або більше амінокислот антигензв'язуючого білка, та переважно містять не більше 8 амінокислотних заміни. Термін «фрагмент поліпептиду» належить до виділеного поліпептиду, який містить амінокінцеву делецію, карбоксикінцеву делецію та/або внутрішню делецію у порівнянні з повнорозмірним нативним білком. Такі фрагменти також можуть містити модифіковані амінокислоти у порівнянні з нативним білком. Підходящі

фрагменти поліпептидів включають імунологічно функціональні фрагменти антигензв'язуючих молекул. Підходящі фрагменти включають, але не обмежуються перерахованими, одну або більше ділянок CDR, варіабельні домени важкого та/або легкого ланцюга, частину інших частин ланцюга антитіла і таке інше.

5 Термін «виділений» означає (i) вільний від щонайменше деяких інших білків, разом з якими він звичайно зустрічається, (ii) по суті, вільний від інших білків з того ж джерела, наприклад, з того ж виду, (iii) відділений від щонайменше приблизно 50 відсотків полінуклеотидів, ліпідів, вуглеводів або інших речовин, з якими він зв'язаний у природі, (iv) функціонально зв'язаний (шляхом ковалентної або нековалентної взаємодії) з поліпептидом, з яким він не зв'язаний у природі, або (v) не зустрічається у природі.

10 «Варіант» поліпептиду (наприклад, антигензв'язуючої молекули або антитіла) містить амінокислотну послідовність, причому у зазначеній амінокислотній послідовності один або більше амінокислотних залишків вставлені, виключені та/або замінені відносно іншої поліпептидної послідовності. Варіанти включають гібридні білки.

15 Термін «ідентичність» належить до подібності послідовностей двох або більше молекул поліпептиду або двох або більше молекул нуклеїнової кислоти, що визначають шляхом вирівнювання та порівняння послідовностей. «Відсоток ідентичності» означає відсоток ідентичних залишків між амінокислотами або нуклеотидами у порівнюваних молекулах та розраховується на основі розміру найменшої з порівнюваних молекул. Для цих обчислень пропуски (gaps) у ділянках, що вирівнюються, (за наявності) переважно вводять за допомогою конкретної математичної моделі або комп'ютерної програми (тобто «алгоритму»).

20 Для розрахунків відсотку ідентичності порівнювані послідовності, як правило, вирівнюють таким чином, щоб одержати найбільший збіг між послідовностями. Одним із прикладів комп'ютерної програми, яка може використовуватися для визначення відсотку ідентичності, є пакет програм GCG, який включає GAP (Devereux et al., 1984, Nucl. Acid Res. 12:387; Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, Wis.). Комп'ютерний алгоритм GAP використовується для вирівнювання двох поліпептидів або полінуклеотидів, для яких необхідно визначити відсоток ідентичності послідовностей. Послідовності вирівнюють для одержання оптимального збігу їх відповідних амінокислот або нуклеотидів («довжина збігу», обумовлена алгоритмом). У деяких варіантах реалізації алгоритм використовує також стандартну матрицю порівняння (див. Dayhoff et al., 1978, Atlas of Protein Sequence and Structure 5:345-352 для матриці порівняння PAM 250; Henikoff et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:10915-10919 для матриці порівняння BLOSUM 62).

30 У даному описі двадцять стандартних (наприклад, що зустрічаються у природі) амінокислот та їх скорочених позначень використовуються звичайним чином. Див. джерело Immunology - A Synthesis (2nd Edition, Golub and Gren, Eds., Sinauer Assoc., Sunderland, Mass. (1991)), зміст якого включено у даний опис за допомогою посилання для будь-якої мети. Стереоізомери (наприклад, D-амінокислоти) двадцяти стандартних амінокислот, амінокислоти, що не зустрічаються у природі, такі як альфа, альфа-дизаміщені амінокислоти, N-алкіламінокислоти, молочна кислота та інші нестандартні амінокислоти, також можуть бути підходящими компонентами для поліпептидів згідно із даним винаходом. Приклади нестандартних амінокислот включають: 4-гідроксипролін, гамма-карбоксиглутамат, епсилон-N,N,N-триметиллізин, е-N-ацетиллізин, О-фосфосерін, N-ацетилсерін, N-формілметіонін, 3-метилгістидин, 5-гідроксилізин, сигма-N-метиларгінін та інші подібні амінокислоти та імінокислоти (наприклад, 4-гідроксипролін). У використуваній у даному описі формі представлення поліпептидів напрямок вліво являє собою напрямок до амінокінця, а напрямок вправо являє собою напрямок до карбоксикінця згідно зі стандартним використанням та загальноприйнятими правилами.

45 Консервативні амінокислотні заміни можуть охоплювати амінокислотні залишки, що не зустрічаються у природі, які, як правило, вводять шляхом хімічного синтезу пептидів, а не шляхом синтезу у біологічних системах. Вони включають пептидоміметики та інші звернені та інвертовані форми фрагментів амінокислот. Залишки, що зустрічаються у природі, можуть бути розділені на класи на підставі загальних властивостей бічного ланцюга:

50 гідрофобні: норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
нейтральні гідрофільні: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
кислі: Asp, Glu;
основні: His, Lys, Arg;
залишки, які впливають на орієнтацію ланцюгів: Gly, Pro; та
ароматичні: Trp, Tyr, Phe.

Наприклад, неконсервативні заміни можуть включати заміну членом одного з цих класів члену з іншого класу. Такі заміщені залишки можуть бути введені, наприклад, у ділянки антитіла людини, гомологічні антитілам інших видів, або у негомологічні ділянки молекули. Типові амінокислотні заміни приведені у таблиці 3.

5

Таблиця 3

Вихідний залишок	Типові заміни	Кращі заміни
Ala	Val, Leu, Ile	Val
Arg	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn	Gln	Gln
Asp	Glu	Glu
Cys	Ser, Ala	Ser
Gln	Asn	Asn
Glu	Asp	Asp
Gly	Pro, Ala	Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe, норлейцин	Leu
Leu	Норлейцин, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys	Arg, 1,4-діаміномасляна кислота, Gln, Asn	Arg
Met	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Leu
Pro	Ala	Gly
Ser	Thr, Ala, Cys	Thr
Thr	Ser	Ser
Trp	Tyr, Phe	Tyr
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala, норлейцин	Leu

Термін «похідна» належить до молекули, яка містить хімічну модифікацію, відмінну від вставки, делеції або заміни амінокислот (або нуклеїнових кислот). У деяких варіантах реалізації похідні містять ковалентні модифікації, включаючи, але не обмежуючись перерахованими, утворення хімічних зв'язків з полімерами, ліпідами або іншими органічними або неорганічними фрагментами. У деяких варіантах реалізації хімічно модифікована антигензв'язуюча молекула може мати більший період напіввиведення із кровотоку, ніж антигензв'язуюча молекула, яка не зазнала хімічної модифікації. У деяких варіантах реалізації похідну антигензв'язуючої молекули піддають ковалентній модифікації з додаванням одного або більше водорозчинних полімерів, включаючи, але не обмежуючись перерахованими, поліетиленгліколь, поліоксіетиленгліколь або поліпропіленгліколь.

Аналоги пептидів звичайно застосовують у фармацевтичній промисловості як непептидні лікарські засоби із властивостями, аналогічними властивостям матричного пептиду. Ці типи непептидних сполук називають «міметиками пептидів» або «пептидоміметиками». Джерела: Fauchere, J., Adv. Drug Res., 15:29 (1986); Veber & Freidinger, TINS, p.392 (1985) і Evans et al., J. Med. Chem., 30:1229 (1987), зміст яких включено у даний опис за допомогою посилання для будь-якої мети.

«Терапевтично ефективна кількість», «ефективна доза», «ефективна кількість» або «терапевтично ефективна доза» терапевтичного агенту, наприклад, конструйованих Т-клітин, які експресують CAR, являє собою будь-яку кількість, яка при застосуванні окремо або у комбінації з іншим терапевтичним агентом захищає суб'єкта від початку захворювання або сприяє оберненню розвитку захворювання, про що свідчить зниження важкості симптомів захворювання, збільшення частоти та тривалості періодів без прояву симптомів захворювання або запобігання погіршенню або інвалідизації внаслідок викликаних захворюванням уражень. Здатність терапевтичного агенту сприяти оберненню розвитку захворювання може бути оцінена із застосуванням різних способів, відомих практикуючому фахівцеві, таких як оцінка у людей у процесі клінічних випробувань, у тварин у модельних системах, що прогнозують ефективність у людей, або оцінка шляхом визначення активності агенту у аналізах in vitro.

Терміни «пацієнт» та «суб'єкт» використовуються взаємозамінно та включають суб'єктів – людей та тварин, що не є людьми, а також осіб з офіційно діагностованими розладами, осіб без офіційно встановлених розладів, осіб, що одержують медичну допомогу, осіб, що мають ризик розвитку розладів і так далі.

Термін «лікувати» та «лікування» включає терапевтичне лікування, профілактичне лікування та застосування, при якому знижується ризик того, що у суб'єкта буде розвиватися розлад, або інший фактор ризику. Лікування не вимагає повного усунення розладу та охоплює варіанти реалізації, при яких відбувається зменшення симптомів або основних факторів ризику. Термін «запобігати» не вимагає 100 % виключення можливості події. Скоріше, це означає, що ймовірність виникнення події знижена при застосуванні сполуки або способу.

Для одержання рекомбінантної ДНК, синтезу олігонуклеотидів та культивування та трансформації тканин можуть застосовуватися стандартні методики (наприклад, електропорація, ліпофекція). Ферментативні реакції та методики очищення можуть бути виконані відповідно до інструкцій виробника, або звичайним чином, прийнятим у даній галузі техніки, або згідно із даним описом. Вищезгадані методики та процедури, як правило, можуть бути виконані відповідно до загальноприйнятих способів, добре відомих у даній галузі техніки та описаних у різних загальних та більш конкретних джерелах, які цитуються та обговорюються у даному описі. Див., наприклад, джерело Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)), зміст якого включено у даний опис за допомогою посилання для будь-якої мети.

ВКЛЮЧЕННЯ ШЛЯХОМ ПОСИЛАННЯ

Усі публікації, патенти та патентні заявки, згадані у даному описі, включені у даний опис за допомогою посилання тією самою мірою, як якби для кожної окремої публікації, патенту або патентної заявки було спеціально та незалежно зазначено, що вони включені за допомогою посилання. Однак вказівка джерела у даному описі не повинна тлумачитися як підтвердження того, що таке джерело є частиною попереднього рівня техніки стосовно даного винаходу. У тих випадках, коли кожне з визначень або термінів, представлених у джерелах, включених за допомогою посилання, відрізняється від термінів та обговорень, представлених у даному описі, перевагу слід віддавати термінам та визначенням, представленим у даному описі.

Передбачається, що наведений вище опис є достатнім для того, щоб забезпечити фахівцеві у даній галузі техніки можливість здійснити даний винахід. У наведеному вище описі та прикладах докладно описані деякі кращі варіанти реалізації даного винаходу та описаний кращий варіант, запропонований авторами винаходу. Однак слід розуміти, що незалежно від того, наскільки докладно наведене вище викладене у тексті, даний винахід може бути здійснений різними способами та повинен тлумачитися відповідно до прикладеної формули винаходу та будь-яких її еквівалентів.

Наступні приклади, включаючи проведені експерименти та отримані результати, наведені тільки для ілюстративних цілей та не повинні розглядатися як обмежуючі даний винахід.

ПРИКЛАД 1

Визначення активності CAR CLL-1 шляхом електропорації мРНК у МКПК людини. Плазмиди, що кодують промотор T7, конструкцію CAR та стабілізуючу послідовність бета-глобіну, лінеаризували шляхом розщеплення 10 мкг ДНК за допомогою EcoRI та BamHI (NEB) протягом ночі. Потім ДНК піддавали розщепленню під дією протеїнази K (Thermo Fisher™, 600 од./мл) протягом 2 годин при 50 °C, очищали за допомогою суміші фенол/хлороформ та осаджували шляхом додавання ацетату натрію та двох об'ємів етанолу. Потім осади сушили, ресуспендували у воді, що не містить ДНКази/РНКази, та проводять кількісне визначення. Потім 1 мкг лінійної ДНК використовували для проведення транскрипції *in vitro* за допомогою mMESSAGE mMACHINE T7 Ultra (ThermoFisher™) відповідно до інструкцій виробника. РНК додатково очищали за допомогою набору MEGAClear (ThermoFisher™) відповідно до інструкцій виробника та кількісно визначали за допомогою NanoDrop™. Цілісність мРНК оцінювали на підставі рухливості у агарозному гелі.

Різні лінії ракових клітин оцінювали відносно експресії CLL-1. Клітини Namalwa (ATCC), U937 (ATCC), HL-60 (ATCC), EoL-1 (Sigma), KG1a (ATCC) та MV4;11 (ATCC) зафарбовували антитілом проти CLL-1, кон'югованим сРЕ (BD Pharmingen™), у буфері для фарбування (BD Pharmingen™) протягом 30 хвилин при 4 °C. Потім клітини промивали та ресуспендували у буфері для фарбування із пропідію йодидом (BD Pharmingen™), після чого проводять збір даних. Потім зразки піддавали проточній цитометрії та проводять аналіз даних та побудову гістограм за допомогою FlowJo™. Результати для експресії CLL-1 показано на ФІГУРІ 1.

МКПК виділяли з лейкопаків (leukopaks) (Hemacare™) здорових донорів шляхом центрифугування у градієнті щільності фікол-паку відповідно до інструкцій виробника. МКПК

стимулювали за допомогою ОКТЗ (50 нг/мл, Miltenyi Biotec™) у середовищі R10 + ІЛ-2 (300 МО/мл, Proleukin®, Prometheus® Therapeutics and Diagnostics). Через сім днів після стимуляції Т-клітини двічі промивали у Opti-MEM™ (Thermo Fisher Scientific™) та ресуспендували у кінцевій концентрації $2,5 \times 10^7$ клітин/мл у Opti-MEM. Для електропорації використовували 10

мкг мРНК. Електропорацію клітин проводять за допомогою системи Gemini X2 (Harvard Apparatus BVTX™), налаштованої для подачі одного імпульсу 400 В протягом 0,5 мс у кюветах із зазором 2 мм (Harvard Apparatus BVTX™). Клітини відразу переносять у середовище R10 + ІЛ-2 та залишали для відновлення. Концентрацію клітин підтримували у діапазоні $0,5-2,0 \times 10^6$ клітин/мл, потім їх використовували для визначення активності.

Через шість годин після електропорації мРНК Т-клітини зафарбовували за допомогою біотинільованого білка L (Thermo Scientific™) у буфері для фарбування (BD Pharmingen™) протягом 30 хвилин при 4 °С. Потім клітини промивали та зафарбовували за допомогою реагенту PE Streptavidin (BD Pharmingen™) у буфері для фарбування протягом 30 хвилин при 4 °С. Потім клітини промивали та ресуспендували у буфері для фарбування із пропідію йодидом (BD Pharmingen™), після чого проводять збір даних. Результати щодо виявлення CAR показані на ФІГУРІ 2.

ПРИКЛАД 2

Визначення активності CAR CLL-1 шляхом лентивірусної трансдукції МКПК людини. Для одержання лентивірусних супернатантів використовували лентивірусний вектор переносу третього покоління, що містить різні конструкції CAR CLL-1, у комбінації із сумішшю ViraPower™ Lentiviral Packaging Mix (Life Technologies™). Коротко, суміш для трансфекції одержували шляхом змішування 15 мкг ДНК та 22,5 мкл поліетиленіміну (Polysciences™, 1 мг/мл) у 600 мкл середовища OptiMEM™. Отриману суміш інкубували протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Одночасно клітини 293T (ATCC) піддавали трипсинолізу, підраховували, та клітини загальною кількістю 10×10^6 висівали у флакон T75 із сумішшю для трансфекції. Через три дні після трансфекції супернатанти збирали та фільтрували через фільтр із діаметром пор 0,45 мкм та зберігали при -80 °С до використання.

МКПК виділяли з лейкопаків (Nemascare™) здорових донорів шляхом центрифугування у градієнті щільності фікол-паку відповідно до інструкцій виробника. МКПК стимулювали за допомогою ОКТЗ (50 нг/мл, Miltenyi Biotec™) у середовищі R10 + ІЛ-2 (300 МО/мл, Proleukin®, Prometheus® Therapeutics and Diagnostics). Через сорок вісім годин після стимуляції клітини піддавали трансдукції за допомогою лентивірусу при множинності зараження (MOI) = 10. Концентрацію клітин підтримували у діапазоні $0,5-2,0 \times 10^6$ клітин/мл, потім їх використовували для визначення активності.

На 12 день після стимуляції Т-клітини зафарбовували за допомогою біотинільованого білка L (Thermo Scientific™) у буфері для фарбування (BD Pharmingen™) протягом 30 хвилин при 4 °С. Потім клітини промивали та зафарбовували за допомогою реагенту PE Streptavidin (BD Pharmingen™) у буфері для фарбування протягом 30 хвилин при 4 °С. Потім клітини промивали та ресуспендували у буфері для фарбування із пропідію йодидом (BD Pharmingen™), після чого проводять збір даних. Результати щодо виявлення CAR показані на ФІГУРІ 6.

Через 12 днів після стимуляції Т-клітин ефекторні клітини культивували із клітинами-мішенями при співвідношенні Е:М 1:1 у середовищі R10. Досліджувані лінії клітин включали Namalwa, U937, HL-60, EoL-1, KG1a та MV4;11. Після спільного культивування протягом 16 годин супернатанти аналізували за допомогою Luminex (EMD Millipore™) відповідно до інструкцій виробника та оцінювали життєздатність клітин-мішеней за допомогою проточного цитометричного аналізу захоплення пропідію йодиду (PI). Результати аналізу вивільнення цитокінів показано на фіг. 7. Результати аналізу цитолітичної активності показані на фіг. 8.

ПРИКЛАД 3

У цьому дослідженні використовували самок мишей Jackson NSG (NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl/SzJ) у віці 5-6 тижнів. Миші одержували опромінений корм для гризунів Harlan 2918.15 та воду ad libitum. Мишей розміщали у одноразовій вентильованій клітині Innovive™ з

підстилкою зі стрижнів качанів кукурудзи всередині чистих зон Biobubble®, які забезпечують доступ повітря, фільтрованого за допомогою H.E.P.A, у обмежений простір при повній заміні повітря 100 разів на годину. Усі впливи, визначення маси тіла та вимірювання пухлин проводять у обмеженому просторі. Умови середовища підтримували у діапазоні температур (70±2) °F та діапазоні вологості 30-70%. Усі процедури проводять згідно з усіма законами, положеннями та рекомендаціями Національних інститутів охорони здоров'я (NIH) та з дозволу Комітету з утримання та використання тварин Molecular Imaging, Inc.

Одержання пухлинних клітин

Клітини U937-luc одержували у розчині для зберігання Lifor®. Клітини центрифугували при 200 об./хвил. протягом 8 хвилин при 4 °C, супернатант видаляли аспірацією та осад ресуспендували піпетуванням у охолоджену фосфатно-сольову буфері Дульбекко (DPBS). Аліквоту гомогенної суспензії клітин розбавляли у розчині трипанового синього та підраховували клітини за допомогою автоматичного лічильника клітин Luna™. Суспензію клітин центрифугували при 200 об./хвил. протягом 8 хвилин при 4 °C. Супернатант видаляли аспірацією та осад клітин ресуспендували у охолоджену безсироватковому середовищі для одержання кінцевої концентрації витісняючих трипановий синій клітин/мл. Під час імплантації суспензію клітин поміщали на водний лід. У 0 день досліджуваним тваринам імплантували 1,00E+06 клітин у об'ємі 0,2 мл шляхом внутрішньовенного введення через латеральну хвостову вену з використанням голки 27 калібру за шкалою Гейдж та шприца.

Одержання Т-клітин, які експресують CAR

Т-клітини згідно із даним винаходом одержували, заморожували на сухому льоді та зберігали у рідкому азоті. У день лікування отримані кріопробірки виймали із кріосховища та розморожували на водяній бані при 37 °C. Для кожної групи отримані Т-клітини об'єднували у одній конічній пробірці об'ємом 50 мл з нагрітою RPMI 1640 з додаванням 10% ЕБС. Кріопробірки промивали нагрітою RPMI 1640 з 10% ЕБС для мінімізації втрати клітин до досягнення загального об'єму 50 мл у кожній конічній пробірці. Кожну конічну пробірку об'ємом 50 мл центрифугували при 200 об./хвил. протягом 8 хвилин при 4 °C. Супернатанти видаляли аспірацією та осад клітин ресуспендували у 10 мл DPBS кімнатної температури. Аліквоту гомогенної суспензії клітин розбавляли у розчині трипанового синього та підраховували клітини вручну за допомогою гемоцитометра. Суспензії клітин повторно центрифугували при 200 об./хвил. протягом 8 хвилин при 4 °C. Супернатанти видаляли аспірацією та осад клітин ресуспендували у DPBS кімнатної температури для одержання необхідних кінцевих концентрацій. Під час введення препарату суспензію клітин поміщали на водний лід.

Біоломінесцентна візуалізація

Біоломінесцентну візуалізацію in vivo (BLI) проводять за допомогою системи IVIS Spectrum (Perkin Elmer, Hopkinton, MA). Одночасно одержували зображення до 5 тварин під газовою анестезією із застосуванням ~1-2% ізофлурану. Кожній миші вводять 150 мг/кг (15 мг/мл) Д-люциферину шляхом в/в ін'єкції, та через 10 хвилин після ін'єкції одержували зображення у положенні лежачи на животі, потім у положенні лежачи на спині. Використовували значення біннінгу ПЗС-матриці від великих до малих, а час експозиції регулювали (від 2 секунд до 2 хвилин) для одержання щонайменше декількох сотень імпульсів на зображення, а також, щоб уникнути насичення ПЗС-матриці. Зображення BLI збирали на 3, 11, 18 та 25 дні. Зображення аналізували за допомогою програмного забезпечення Living Image версії 4.5 (Perkin Elmer, Hopkinton, MA). Області інтересу (ROI) фіксованого об'єму всього тіла поміщали на зображення у положенні лежачи на животі та у положенні лежачи на спині для кожної окремої тварини та позначали на підставі ідентифікації тварин. Для полегшення аналізу між групами для всіх ROI розраховували та експортували загальне випромінювання, виражене у фотонах/сек (p/s). Для оцінки пухлинного навантаження всього тіла підсумували ROI зображень у положенні лежачи на животі та у положенні лежачи на спині.

Лікування

Усі миші були розділені на досліджувані групи на підставі отриманої методом біоломінесцентної візуалізації (BLI) оцінки пухлинного навантаження всього тіла. Мишей розподіляли таким чином, щоб середнє пухлинне навантаження для всіх груп знаходилося у межах 10 % від загального середнього пухлинного навантаження для досліджуваної популяції. Лікування із застосуванням Т-клітин, які експресують CAR, починали на 3 день. Усім мишам вводять фіксований об'єм, що становить 0,2 мл. Результати наведено на фіг. 10.

Оцінка побічних ефектів

У всіх тварин визначали клінічні ознаки щонайменше один раз на день. Тварин зважували у кожен день лікування. Конкретні значення маси тіла реєстрували 3 рази на тиждень.

Даний винахід додатково проілюстровано наступними послідовностями.

ДНК позаклітинного, трансмембранного, внутрішньоклітинного доменів CD28T
 CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTC
 ACCCTTGTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCT
 TGTTACTCTCTGCTCGTCCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTAGATCCAAAAGAAGCCGCCT
 5 GCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAG
 CCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGC (SEQ ID NO: 1)
 АК позаклітинного, трансмембранного, внутрішньоклітинного доменів CD28T
 LDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLH
 SDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO: 2)
 10 ДНК позаклітинного домену CD28T
 CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTC
 ACCCTTGTCCCTGGTCCATCCAAGCCA (SEQ ID NO: 3)
 АК позаклітинного домену CD28T
 LDNEKSNGTI IHVKGKHLCP SPLFPGPSKP (SEQ ID NO: 4)
 15 ДНК трансмембранного домену CD28
 TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGC
 TTTTATAATCTTCTGGGT (SEQ ID NO: 5)
 АК трансмембранного домену CD28
 FWVLVVVGGV LACYSLLVTV AFIIFWV (SEQ ID NO: 6)
 20 ДНК внутрішньоклітинного домену CD28
 AGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGG
 CCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGC
 (SEQ ID NO: 7)
 АК внутрішньоклітинного домену CD28
 25 RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO: 8)
 ДНК CD3-дзета
 AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTA
 TAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGA
 CCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGTCTCTATAATGAGCTGCAG
 30 AAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAG
 GGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACAT
 GCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO: 9)
 АК CD3-дзета
 RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL
 35 QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 10)
 АК варіанту CD3-дзета
 RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL
 QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 146)
 ДНК CD28
 40 ATTGAGGTGATGTATCCACCGCCTTACCTGGATAACGAAAAGAGTAACGGTACCATCATTAC
 GTGAAAGGTAAACACCTGTGTCCTTCTCCCTCTTCCCGGGCCATCAAAGCCC (SEQ ID NO:
 11)
 АК CD28
 IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKP (SEQ ID NO: 12)
 45 ДНК позаклітинного та трансмембранного доменів CD8
 GCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATTTAGTCACTTTGTACCAGTGTTCCTTGCCGGCT
 AAGCCTACTACCACACCCGCTCCACGGCCACCTACCCAGCTCCTACCATCGCTTCACAGCCTC
 TGTCCTGCGCCCAGAGGCTTGCCGACCGGCCGAGGGGGCGCTGTTTCATACCAGAGGACTGG
 ATTTGCGCTGCGATATCTATATCTGGGCACCCCTGGCCGGAACCTGCGGCGTACTCCTGCTGTC
 50 CCTGGTCATCAGCTCTATTGTAATCACAGGAAC (SEQ ID NO: 13)
 АК позаклітинного та трансмембранного доменів CD8
 AAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA
 CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN (SEQ ID NO: 14)
 ДНК HC для клону 24C1
 55 CAGGTGCAGCTGCAGGAATCCGGACCGGGGCTGGTGAAGCCCAGCGAGACTCTGAGTCTC
 ACGTGTACAGTTTCTGGAGGTAGCATTAGCTCCTACTATTGGTCATGGATAAGGCAGCCCCCG
 GGAAGGGATTGGAATGGATCGGCTATATTTACTACAGTGGGAGCACCAATTACAACCCCTCACTG
 AAGTCTAGAGTTACAATCAGCGTTGACACCTCAAAGAATCAGTTTCAGTTTGAAATTGTCTAGCGTC
 ACAGCAGCTGATACAGCCGTCTATTATTGTGTTTCTCTGGTCTATTGCGGTGGGGATTGTTACAG
 60 TGGCTTTGACTATTGGGGGCAGGGTACTCTGGTTACAGTTTCTTCC (SEQ ID NO: 15)

AK HC для клону 24C1 (CDR відмічені підкреслюванням)
 QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGY
 IYYSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFDYWGGTL
 VTVSS (SEQ ID NO: 16)

- 5 AK CDR1 HC для клону 24C1: GGSISSY (SEQ ID NO: 17)
 AK CDR2 HC для клону 24C1: YYSGS (SEQ ID NO: 18)
 AK CDR3 HC для клону 24C1: LVYCGGDCYS GFDY (SEQ ID NO: 19)
 ДНК LC для клону 24C1

10 GACATCCAGTTGACACAGAGCCCGAGTTCCTTGTCCGCCTCCGTCGGGGATAGAGTGTCAATT
 TACCTGTCAAGCCTCTCAGGATATTAATAACTTTCTGAATTGGTATCAGCAAAAGCCCGGAAAGG
 CACCCAAGCTGTTGATTTACGACGCCAGTAACCTGGAGACAGGCGTGCCCTCCCGGTTTAGTGG
 TAGCGGAAGCGGTACGGATTTTACCTTTACTATCAGCTCTCTCCAACCCGAAGACATTGCAACCT
 ACTATTGTCAACAATATGGAACCTGCCTTTTACATTTGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAAG
 CGG (SEQ ID NO: 20)

- 15 AK LC для клону 24C1 (CDR відмічені підкреслюванням)
 DIQLTQSPSSLSASVGDVRSFTCSQASQDINNFLNWFYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS
 GSGTDFTFITSSLPEDIATYYCQYGNLPFTFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 21)

AK CDR1 LC для клону 24C1: QASQDINNFLN (SEQ ID NO: 22)
 AK CDR2 LC для клону 24C1: DASNLET (SEQ ID NO: 23)
 20 AK CDR3 LC для клону 24C1: QYGNLPFT (SEQ ID NO: 24)
 ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28T CD3-дзета для клону 24C1
 ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGACGCC
 CGCAGGTCCAAGTGAAGAAAGCGGACCCGGAGTGGTGAAGCCTTCTGAGACACTTAGTCTGAC
 GTGCACGGTCAGTGGCGGCTCCATCTCCTCTATTATTGGTCATGGATACGACAACCCCCAGGT
 25 AAGGGCCTGGAATGGATTGGCTATATCTACTATTCAGGAAGCACGAACCTACAATCCCAGCCTGAA
 GTCCCGAGTGACAATTTCAAGTAGATACCAGTAAAAACCAGTTCAGTCTTAACTGTCAAGCGTGA
 CAGCTGCCGACACCGCTGTGTATTACTGCGTCTCACTGGTGTATTGTGGAGGGGATTGTTATAG
 CGGGTTCGATTATTGGGGACAGGGAACCCCTGGTGAAGTGTATCTTCCGGCGGCGGCGGCTCAGG
 GGGTGGCGGTAGTGGCGGTGGGGGTTCCGATATTCAACTGACACAATCCCCCAGCTCACTCAG
 30 CGCCAGCGTGGGGGACAGGGTTAGCTTTACCTGTCAAGCCTCTCAGGATATAATAACTTTCTGA
 ACTGGTATCAACAGAAGCCTGGGAAGGCGCCCAACTCCTGATCTATGATGCGTCCAACCTGGA
 AACTGGCGTGCTTACGCTTTAGCGGCTCTGGCAGTGGTACAGACTTCACTTTTACCATCTCTT
 CACTTCAGCCGGAGGACATCGCCACATATTACTGTCAACAGTACGGAACCTTGCCTTTACTTTT
 GGAGGCGGCACCAAAAGTTGAAATCAAAAGGCGCGCTGCCCTGGATAACGAAAAGAGCAATGGG
 35 ACTATAACATGTTAAAGGAAAACACCTGTGTCCATCTCCCCTGTTCCCTGGACCGTCAAAGCC
 ATTTTGGGTGCTCGTGGTTGTCTGGTGGCTTCTCGCTGTTTATAGCTTGGTGACATAGCCT
 TCATTATCTTTTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACT
 CCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCGTG
 CCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAA
 40 CCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGA
 GGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCGAGGAGGTCTCTATAAT
 GAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAA
 GGGGAAAAGGGCACGACGTTTGTACCAGGGAAGTCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGC
 TCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO: 25)

45 AK важкого та легкого ланцюгів CAR CD28T CD3-дзета для клону 24C1
 (Сигнальний пептид виділений жирним шрифтом)
 MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKG
 LEWIGYIYYSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFDYW
 GGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDVRSFTCSQASQDINNFLNWFYQQK
 50 GKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFITSSLPEDIATYYCQYGNLPFTFGGGTKVEIKRA
 AALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVVLVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHLS
 DYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV
 LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKD
 TYDA LHMQUALPPR (SEQ ID NO: 26)

55 ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28T CD3-дзета для клону 24C1
 CAGGTCCAAGTGAAGAAAGCGGACCCGGAGTGGTGAAGCCTTCTGAGACACTTAGTCTGA
 CGTGCACGGTCAGTGGCGGCTCCATCTCCTCTATTATTGGTCATGGATACGACAACCCCCAGG
 TAAGGGCCTGGAATGGATTGGCTATATCTACTATTACGGAAGCACGAACCTACAATCCCAGCCTGA
 AGTCCCGAGTGACAATTTAGTAGATACCAGTAAAAACCAGTTCAGTCTTAACTGTCAAGCGTG
 60 ACAGCTGCCGACACCGCTGTGTATTACTGCGTCTCACTGGTGTATTGTGGAGGGGATTGTTATAG

CGGGTTCGATTATTGGGGACAGGGAACCCCTGGTGACTGTATCTTCCGGCGGCGGCGGCTCAGG
GGGTGGCGGTAGTGGCGGTGGGGGTTCCGATATCAACTGACACAATCCCCCAGCTCACTCAG
CGCCAGCGTGGGGGACAGGGTTAGCTTTACCTGTCAAGCCTCTCAGGATATAAATAACTTTCTGA
ACTGGTATCAACAGAAGCCTGGGAAGGCGCCCAAACCTCCTGATCTATGATGCGTCCAACCTGGA
5 AACTGGCGTGCCCTTACGCTTTAGCGGCTCTGGCAGTGGTACAGACTTCACTTTTACCATCTCTT
CACTTCAGCCGGAGGACATCGCCACATATTACTGTCAACAGTACGGAACTTGCCCTTTACTTTT
GGAGGCGGCACCAAAGTTGAAATCAAAAGGGCCGCTGCCCTGGATAACGAAAAGAGCAATGGG
ACTATAATACATGTTAAAGGAAAACACCTGTGTCCATCTCCCCTGTTCCCTGGACCGTCAAAGCC
ATTTTGGGTGCTCGTGGTTGTCGGTGGCGTTCTCGCCTGTTATAGCTTGCTGGTGACAGTAGCCT
10 TCATTATCTTTTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACT
CCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTG
CCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAA
CGAAGCTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGACGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGA
GGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAAT
15 GAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAA
GGGGAAGAGGACGACGCTTTGTACCAGGGAAGTACGACTGCTACGAAGGATACTTATGACGC
TCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO: 27)

AK важкого та легкого ланцюгів CAR CD28T CD3-дзета для клону 24C1

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKLEWIGYIYYSGSTNYPNPSLKS
20 RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFDYWGGTLTVSSGGGGSGGGG
SGGGGSDIQLTQSPSSLASVGDVRSFTCQASQDINNFLNWWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSR
FSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYCQYGNLPFTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHL
PSPLFPGPSKPFVWLVVVGGLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYP
YAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKN
25 PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID
NO: 28)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 24C1

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCC
CGCAGGTGCAGCTGCAGGAATCCGGACCGGGGCTGGTGAAGCCCAGCGAGACTCTGAGTCTCA
30 CGTGTACAGTTTCTGGAGGTAGCATTAGCTCCTACTATTGGTCATGGATAAGGCAGCCCCCGG
GAAGGGATTGGAATGGATCGGCTATATTTACTACAGTGGGAGCACCAATTACAACCCCTCACTGA
AGTCTAGAGTTACAATCAGCGTTGACACCTCAAAGAATCAGTTCAGTTTGAATTTGTCTAGCGTCA
CAGCAGCTGATACAGCCGTCTATTATTGTGTTTCTCTGGTCTATTGCGGTGGGGATTGTTACAGT
GGCTTTGACTATTGGGGGCAGGGTACTCTGGTTACAGTTTCTTCCGGGGGGGGAGGCTCTGGG
35 GCGGAGGCTCAGGTGGTGGAGGCGAGCAGTACATCCAGTTGACACAGAGCCCCAGTTCTCTGTCC
GCCTCCGTCCGGGATAGAGTGTCAATTTACCTGTCCAGGCCTCTCAGGATTAATAACTTTCTGAA
TTGGTATCAGCAAAAGCCCCGGAAGGCACCCAAGCTGTTGATTTACGACGCCAGTAACCTGGAG
ACAGGCGTGCCCTCCCGGTTTAGTGGTAGCGGAAGCGGTACGGATTTTACCTTTACTATCAGCT
CTCTCCAACCCGAAGACATTGCAACCTACTATTGTCAACAATATGGAAACCTGCCTTTTACATTTG
40 GCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAGCGGGCGGCAGCTATTGAGGTGATGTATCCACCGCCTT
ACCTGGATAACGAAAAGAGTAACGGTACCATCATTACGTGAAAGGTAAACACCTGTGTCTTCT
CCCCTCTTCCCCGGGCCATCAAAGCCCTTCTGGGTTCTTGTGGTCTGTTGGGAGGCGTGCTTGCTT
GTTATTCTCTGCTCGTTACCGTGGCGTTTATCATTTTTTGGGTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGC
TCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCC
45 TTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATG
CACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAG
AGTATGACGTTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAA
AAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGA
AATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAG
50 CACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID
NO: 29)

AK важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 24C1

(Сигнальний пептид виділений жирним шрифтом)

MALPVTALLLPLALLLHAAR**PQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKG**
55 LEWIGYIYYSGSTNYPNPSLKS**RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFDYW**
GGTTLTVSSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLASVGDVRSFTCQASQDINNFLNWWYQQKPG
GKAPKLLIYDASNLETGVPSR**FSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYCQYGNLPFTFGGGTKVEIKRA**
AAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCP**SPPLFPGPSKPFVWLVVVGGLACYSLLVTVAFIIFWVR**
SKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN

LGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHGDL
YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 30)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 24C1

CAGGTGCAGCTGCAGGAATCCGGACCGGGGCTGGTGAAGCCCAGCGAGACTCTGAGTCTC
5 ACGTGTACAGTTTCTGGAGGTAGCATTAGCTCCTACTATTGGTCATGGATAAGGCAGCCCCCGG
GGAAGGGATTGGAATGGATCGGCTATATTTACTACAGTGGGAGCACCAATTACAACCCCTCACTG
AAGTCTAGAGTTACAATCAGCGTTGACACCTCAAAGAATCAGTTCAGTTTGAAATTGTCTAGCGTC
ACAGCAGCTGATACAGCCGTCTATTATTGTGTTTCTCTGGTCTATTGCGGTGGGGATTGTTACAG
TGGCTTTGACTATTGGGGGCAGGGTACTCTGGTTACAGTTTCTTCCGGGGGGGGAGGCTCTGG
10 GGGCGGAGGCTCAGGTGGTGGAGGCAGCGACATCCAGTTGACACAGAGCCCGAGTTCCTTGTC
CGCCTCCGTCCGGGATAGAGTGTCAATTACCTGTCAGGCCTCTCAGGATATTAATAACTTTCTGA
ATTGGTATCAGCAAAAGCCCCGAAAGGACCCCAAGCTGTTGATTTACGACGCCAGTAACCTGGA
GACAGGCGTGCCCTCCCGGTTTAGTGGTAGCGGAAGCGGTACGGATTTTACCTTTACTATCAGC
TCTCTCCAACCCGAAGACATTGCAACCTACTATTGTCAACAATATGGAAACCTGCCTTTTACATTT
15 GGC GGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAGCGGGCGGCAGCTATTGAGGTGATGTATCCACCGCCT
TACCTGGATAACGAAAAGAGTAACGGTACCATCATTACAGTGAAAGGTAAACACCTGTGTCTTC
TCCCCCTCTTCCCCGGGCCATCAAAGCCCTTCTGGGTTCTTGTGGTCTGTTGGGAGGCGTGCTTGCT
TGTTATTCTCTGCTCGTTACCGTGGCGTTTATCATTTTTTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCTG
CTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGC
20 CTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGAT
GCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAA
GAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGA
AAAAACCCCGAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTG
AAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCA
25 GCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO:
31)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 24C1

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYPNPSLKS
RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG
30 SGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDVRSFTQASQDINNFLNWYQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSR
FSGSGSGTDFTFTISSLPEDATYYCQYGNLPFTFGGGTKVEIKRAAAIEVMYPYPYLDNEKSNGTII
HVKGKHLCPSPFPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMNMTPRRPG
PTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM
GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHGDLGYQGLST
35 ATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 32)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 24C1

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCCGCACGCC
CGCAGGTGCAATTGCAAGAGTCCGGCCCCGGACTCGTTAAACCCAGTGAGACGCTTAGCCTGAC
CTGTACCGTCTCAGGGGGCAGCATCTCCTCTTATTACTGGAGCTGGATCAGGCAGCCTCCAGGA
40 AAAGGCCTTGAATGGATTGGGTACATCTACTACTCTGGCTCAACAAATTATAATCCATCCCTGAAG
TCCCGCGTGAATCTCTGTGGACACCAGCAAGAATCAGTTTTCACTGAAGTTGTCTAGTGTTAC
CGCGGCCGACACCGCCGTATACTACTGTGTGTCTCTTGTGTACTGTGGCGGCGACTGCTATTCC
GGGTTGCACTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTAACCGTGTCTCAGGCGGCGGCGGGTCAGGA
GGAGGCGGCAGTGGAGGTGGCGGCTCCGACATCCAGCTGACACAATCACCATCTTCCCTTTCA
45 GCTTCAGTCGGGGACAGAGTGTCTTCACATGCCAGGCCAGCCAGGATATCAATAACTTCTGA
ACTGGTACCAACAGAAACCCGGAAGGCTCCAAAGCTCCTGATCTATGATGCTTCCAACCTGGA
GACCGGCGTGCCCTCCAGGTTTCAGTGGTTTCAGGATCAGGCACTGACTTTACGTTACCATATCC
AGTCTTCAGCCCGAAGACATTGCAACCTATTACTGCCAACAATACGGGAACCTTCCCTTTACATT
CGGAGGCGGCACCAAGGTGGAATCAAAGGGCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATTTT
50 AGTCACTTTGTACCAGTGTTCTTGCCGGCTAAGCCTACTACCACACCCGCTCCACGGCCACCTAC
CCCAGCTCCTACCATCGCTTCACAGCCTCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCTTGCCGACCGGCCCGC
AGGGGGCGCTGTTTCATACCAGAGGACTGGATTTTCGCTGCGATATCTATATCTGGGCACCCCTG
GCCGGAACCTGCGGCGTACTCCTGCTGTCCCTGGTCATCACGCTCTATTGTAATCACAGGAACA
GATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCC
55 CACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTG
AAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGC
TCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGA
TGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCGAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAA
GATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGA

CGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCC
CTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO: 33)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 24C1

(Сигнальний пептид виділений жирним шрифтом)

5 MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKG
LEWIGYIYYSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFDYW
GQGTLTVTSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNWWYQQKP
GKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKRA
AALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIY
10 IWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS
RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD
KMAEAYSEIGMKGERRRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 34)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 24C1

15 CAGGTGCAATTGCAAGAGTCCGGCCCCGGACTCGTTAAACCCAGTGAGACGCTTAGCCTGA
CCTGTACCGTCTCAGGGGGCAGCATCTCCTCTTATTACTGGAGCTGGATCAGGCAGCCTCCAGG
AAAAGGCCTTGAATGGATTGGGTACATCTACTACTCTGGCTCAACAAATTATAATCCATCCCTGAA
GTCCCCGCGTGACTATCTCTGTGGACACCAGCAAGAATCAGTTTTCTACTGAAGTTGTCTAGTGTTA
CCGCGGGCCGACACCGCCGTATACTACTGTGTGTCTCTTGTGTACTGTGGCGGCGACTGCTATTC
CGGGTTCGACTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTAACCGTGTCTCAGGCGGCGGCGGGTCAG
20 GAGGAGGCGGCAGTGGAGGTGGCGGCTCCGACATCCAGCTGACACAATCACCATCTTCCCTTT
CAGCTTCAGTCGGGGACAGAGTGTCTTCACATGCCAGGCCAGCCAGGATATCAATAACTTCCT
GAACTGGTACCAACAGAAACCCGAAAGGCTCCAAAGCTCCTGATCTATGATGCTTCCAACCTG
GAGACCGGCGTGCCCTCCAGGTTCACTGGTTCAGGATCAGGCACTGACTTTACGTTACCATAT
CCAGTCTTCAGCCCGAAGACATTGCAACCTATTACTGCCAACAATACGGGAACCTTCCCTTTACA
25 TTCGGAGGCGGCACCAAGGTGGAAATCAAAGGGCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATT
TTAGTCACTTTGTACCAGTGTTCTTGCCGGCTAAGCCTACTACCACACCCGCTCCACGGCCACCT
ACCCAGCTCCTACCATCGCTTCACAGCCTCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCTTGCCGACCGGCC
GCAGGGGGCGCTGTTTCATACCAGAGGACTGGATTTGCGCTGCGATATCTATATCTGGGCACCCC
TGGCCGGAACCTGCGGCGTACTCCTGCTGTCCCTGGTCATCAGCTCTATTGTAATCACAGGAA
30 CAGATCCAAAAGAACCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGC
CCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCTATCGGAGCAGGG
TGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGA
GCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGA
GATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGAT
35 AAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCAC
GACGGTTTGTACAGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAG
CCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO: 35)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 24C1

40 QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYPNPSLKS
RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFDYWQGTLTVTSSGGGGSGGGG
SGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNWWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSR
FSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKRAAALSNSIMYFSHFVPVFLPAK
PTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
45 NHRNRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQL
YNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGK
HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 36)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28T CD3-дзета для клону 24C1

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCAACGCCGCACGCC
50 CGGATATCCAGCTCACGCAATCCCCCTCAAGCTTGAGTGCCTCCGTGGGCGAACCGGGTGTCTT
CACATGTCAGGCAAGCCAAGACATAAATAATTTCTGAATTGGTACCAACAAAAACCCGGCAAGG
CTCCCAAACCTCCTGATTTATGATGCCTCCAATCTGGAGACCGGGGTCCCTTCTAGATTACGCGGA
AGTGGCAGCGGCACAGACTTTACATTTACTATCTCTCTCTGCAACCAGAGGACATCGCCACATA
CTATTGCCAGCAATACGGCAATCTGCCCTTACCTTCGGAGGCGGAACCAAGGTAGAAATTAATA
GGGGCGGTGGAGGCTCCGGAGGGGGGGGCTCTGGCGGAGGGGGGCTCCCAAGTACAATTGCAG
55 GAGTCAGGGCCTGGACTCGTGAAGCCTTCAGAACTTTGTCACTGACATGTACAGTGTCCGGCG
GAAGCATTTCCAGTTACTATTGGTCTGATTAGACAGCCACCCGGCAAAGGACTGGAATGGATT
GGATATATCTACTACTCTGGATCTACAACTATAATCCCAGCCTCAAATCCAGGGTCACTATTAGT
GTGGATACATCAAAGAATCAGTTCTCCTTGAAGCTGAGCTCAGTCACTGCTGCCGACACCGCAGT
GTAATAATTGTGTGAGCCTGGTCTACTGCGCGGAGATTGCTACAGCGGTTTCGATTACTGGGGC
60 CAGGGCACCTGGTTACCGTTAGTTCCGCGGCTGCTCTTGATAACGAGAAGTCCAACGGGTACGA

TTATCCACGTTAAGGGTAAGCACCTTTGCCCTAGCCCGCTGTTCCCAGGCCCCAGTAAGCCCTTT
 TGGGTCTCGTTGTGGTAGGTGGGGTACTCGCCTGCTACTCCCTGCTCGTCACTGTGCGATTCA
 TCATCTTCTGGGTCAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCA
 CGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACTAGAGATTTGCGTGCCT
 5 ATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCA
 ACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGA
 CGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGAGGGTCTCTATAATGAG
 CTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGG
 GAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCT
 10 CCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO: 37)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28T CD3-дзета для клону 24C1

(Сигнальний пептид виділений жирним шрифтом)

MALPVTALLPLALLHAARPDQLTQSPSSLSASVGDVRSFTCQASQDINNFLNWYQQKPGKAP
 KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDATYYCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKRGGGG
 15 SGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSG
 STNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFDYWGGQTLTVVSS
 AAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFWVLVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLH
 SDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD
 VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHDLGYQGLSTATK
 20 DTYDA LHMQUALPPR (SEQ ID NO: 38)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28T CD3-дзета для клону 24C1

GATATCCAGCTCACGCAATCCCCCTCAAGCTTGAGTGCCTCCGTGGGCGACCGGGTGTCTCT
 TCACATGTCAGGCAAGCCAAGACATAAATAATTTCTGAATTGGTACCAACAAAAACCCGGCAAG
 GCTCCCAAACCTCCTGATTTATGATGCCTCCAATCTGGAGACCGGGGTCCCTTCTAGATTGAGCGG
 25 AAGTGGCAGCGGCACAGACTTTACATTTACTATCTCTTCTCTGCAACCAGAGGACATCGCCACAT
 ACTATTGCCAGCAATACGGCAATCTGCCCTTCACCTTCGGAGGCGGAACCAAGGTAGAAATTTAAA
 AGGGGCGGTGGAGGCTCCGGAGGGGGGGGCTCTGGCGGAGGGGGCTCCCAAGTACAATTGCA
 GGAGTCAGGGCCTGGACTCGTGAAGCCTTCAGAACTTTGTCACTGACATGTACAGTGTCCGGC
 GGAAGCATTTCAGTTACTATTGGTCTGGATTAGACAGCCACCCGGCAAAGGACTGGAATGGA
 30 TTGGATATATCTACTACTCTGGATCTACAACTATAATCCAGCCTCAAATCCAGGGTCACTATTA
 GTGTGGATACATCAAAGAATCAGTTCTCCTTGAAGCTGAGCTCAGTCACTGCTGCCGACACCGCA
 GTGTACTATTGTGTGAGCCTGGTCTACTGCGGCGGAGATTGCTACAGCGGTTTCGATTACTGGG
 GCCAGGGCACCCCTGGTTACCGTTAGTTCGCGGCTGCTCTTGATAACGAGAAGTCCAACGGTAC
 GATTATCCACGTTAAGGGTAAGCACCTTTGCCCTAGCCCGCTGTTCCCAGGCCCCAGTAAGCCC
 35 TTTTGGGTCTCGTTGTGGTAGGTGGGACTCGCCTGCTACTCCCTGCTCGTCACTGTCTGCATT
 CATCATCTTCTGGTTCAGATCCAAAAGAACCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTC
 CACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACTAGAGATTTGCTGCTG
 CTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAAC
 CAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAG
 40 GACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGAGGGTCTCTATAATGA
 GCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGG
 GGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTC
 TCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO: 39)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28T CD3-дзета для клону 24C1

DIQLTQSPSSLSASVGDVRSFTCQASQDINNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS
 GSGTDFTFTISSLQPEDATYYCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKRGGGGSGGGGSQVQLQESG
 PGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKN
 QFSLKLSSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFDYWGGQTLTVVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHL
 50 CPSPLFPGPSKPFWVLVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYP
 PYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK
 NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHDLGYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID
 NO: 40)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 24C1

ATGGCACTCCCCGTAAGTGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCC
 55 CGGATATCCAGCTGACCCAGTCTCCATCCTCTTTGAGTGCCTCCGTGGGTGACCGCGTCTCTTT
 CACTTGCCAAGCCAGCCAAGACATCAACAACTTTCTGAATTGGTACCAGCAGAAACCAGGCAAAG
 CACCAAAGCTCCTCATCTACGACGCCTCCAACCTGGAACCCGGGGTCCCCAGCAGGTTTAGCGG
 GAGCGGTTCTGGCACGGATTTACGTTACCATCTCCTCTCTGAGCCCGAGGATATAGCTACTT
 ATTACTGTCAGCAGTACGGGAATCTGCCATTTACTTTGGGGGTGGAACCTAAGGTGGAATCAA
 60 AGGGGCGGCGGGGGAAGCGGGGGCGGGGGCTCAGGTGGCGGAGGGAGCCAGGTGCAACTCC

AGGAAAGTGGCCCAGGATTGGTGAAGCCCAGCGAGACCCTTTCCCTTACTTGTACTGTAGCGG
 AGGCAGCATAGCAGCTACTATTGGTCCTGGATCAGACAGCCACCAGGGAAAGGGCTTGAATGG
 ATTGCTACATTTACTATTCCGGGTCCACCAACTACAACCCATCCCTCAAGTCCCGCGTGACAAT
 TTCCGTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAACTTAGTAGCGTCACTGCTGCAGATACAG
 5 CAGTGTACTATTGTGTGTCAGCCTTGTCTACTGTGGCGGCGACTGCTACAGTGGCTTTGATTACTGG
 GGACAGGGCAGCTCGTGACAGTGTCCAGCGCTGCGGCTATCGAGGTAATGTATCCGCCACCG
 TATCTGGACAACGAGAAGTCTAATGGGACAATCATTACAGTGAAGGGGAAGCACCTGTGTCCAT
 CCCCCCTGTTTCCGGGTCCCAGTAAACCTTCTGGGTGCTTGTGTGCTTGGCGGGGTGCTGGC
 CTGCTATTCCCTGCTGGTGACCGTCGCGTTTATTATTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCC
 10 TGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCA
 GCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCA
 GATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGG
 GAAGAGTATGACGTTTTTGACAAGCGCAGAGGACCGGACCCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGA
 CGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATT
 15 CTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGAC
 TCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA
 (SEQ ID NO: 41)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 24C1

(Сигнальний пептид виділений жирним шрифтом)

20 MALPVTALLLPLALLLHAARPDQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNWFYQQKPGKAP
 KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKRGGGG
 SGGGSGGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKLEWIGYIYYSG
 STNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFDYWGGQTLTVSS
 AAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV
 25 RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL
 NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHGD
 LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 42)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 24C1

30 GATATCCAGCTGACCCAGTCTCCATCCTCTTTGAGTGCCTCCGTGGGTGACCGCGTCTCTTT
 CACTTGCCAAGCCAGCCAAGACATCAACAACCTTTCTGAATTGGTACCAGCAGAAACCAGGCAAAG
 CACCAAAGCTCCTCATCTACGACGCCTCCAACCTGGAAACCGGGGTGCCCAGCAGGTTTAGCGG
 GAGCGGTTCTGGCACGGATTTTACGTTACCATCTCCTCTCTGCAGCCCGAGGATATAGCTACTT
 ATTACTGTCAGCAGTACGGGAATCTGCCATTTACTTTTGGGGGTGGAACCTAAGGTGGAATCAA
 AGGGGCGGCGGGGGAAGCGGGGGCGGGGGCTCAGGTGGCGGAGGGAGCCAGGTGCAACTCC
 35 AGGAAAGTGGCCCAGGATTGGTGAAGCCCAGCAGACCCCTTTCCCTTACTTGTACTGTTAGCGG
 AGGCAGCATAGCAGCTACTATTGGTCCTGGATCAGACAGCCACCAGGGAAGAGGCTTGAATGG
 ATTGCTACATTTACTATTCCGGGTCCACCAACTACAACCCATCCCTCAAGTCCCGCGTGACAAT
 TTCCGTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAACTTAGTAGCGTCACTGCTGCAGATACAG
 CAGTGTACTATTGTGTGTCAGCCTTGTCTACTGTGGCGGCGACTGCTACAGTGGCTTTGATTACTGG
 40 GGACAGGGCAGCTCGTGACAGTGTCCAGCGCTGCGGCTATCGAGGTAATGTATCCGCCACCG
 TATCTGGACAACGAGAAGTCTAATGGGACAATCATTACAGTGAAGGGGAAGCACCTGTGTCCAT
 CCCCCCTGTTTCCGGGTCCCAGTAAACCTTCTGGGTGCTTGTGTGCTTGGCGGGGTGCTGGC
 CTGCTATTCCCTGCTGGTGACCGTCGCGTTTATTATTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCC
 TGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCA
 45 GCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCA
 GATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGG
 GAAGAGTATGACGTTTTTGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGA
 CGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATT
 50 CTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGAC
 TCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID
 NO: 43)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 24C1

DIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNWFYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS
 55 GSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKRGGGSGGGGSGGGGSGVQLQESG
 PGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKLEWIGYIYYSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKN
 QFSLKLSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFDYWGGQTLTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGT
 IIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRP
 60 GPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE
 MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL
 PPR (SEQ ID NO: 44)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 24C1

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCC
CGGACATTCAATTGACCCAGTCCCCTAGCAGTCTCTCAGCAAGTGTGGGAGATAGGGTGTCAATT
CACCTGTCAGGCTTCACAGGACATCAACAACCTTCCTCAATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAG
5 GCACCAAAGCTGCTCATATATGACGCTTCAAACCTTGAAACCGGAGTACCTAGCCGCTTCAGCG
GAAGCGGATCAGGGACTGACTTCACTTTTACCATCTCTTCACTGCAGCCCCGAAGACATCGCCACA
TACTACTGCCAGCAGTACGGAACTTGCCCTTTTACATTTGGGGGCGGCACCAAAGTGGAGATTAA
GCGAGGGGGAGGCGGCTCAGGAGGCGGTGGCTCCGGAGGCGGGGGTCCCAGGTCCAGCTC
CAGGAATCCGGCCCAGGTCTGGTTAAGCCCAGTGAAACTTTGTCCCTCACGTGTACTGTGAGCG
10 GTGGTTCAATCTCCTCATACTATTGGTCTTGATACGGCAACCTCCTGGAAAGGGCCTCGAGTG
GATCGGCTATATCTACTATAGTGGCTCCACTAATTACAACCCTTCCCTCAAGTCCAGAGTCACCAT
TTCCGTGGACACATCTAAGAACCAGTTTCAGTCTGAAGTTGTCCAGCGTTACAGCCGCAGACACA
GCCGTTTATTACTGTGTCTCTTGTCTTACTGCGGGGAGACTGTTATAGCGGCTTCGATTACTG
GGGCCAGGGCACCTTGGTCACAGTCTCTTCCGCGGGCCGCTCTCTAACAGTATTATGTAATTTT
15 CTCATTTTGTACCCGTGTTCCCTTCCCGCTAAGCCAACCTACTACCCCGGCCCCACGGCCGCCTAC
CCCTGCACCCACAATAGCCAGTCAGCCTTTGAGCCTGAGACCTGAGGCTTGTGCGCCGGCTGCT
GGGGGTGCAGTGCACACACGAGGTCTTGATTTTGCTTGCGACATATACATCTGGGCCCCCTCTGG
CCGGGACCTGTGGGGTGCTGCTTCTGAGCTTGGTCATCACGCTCTATTGCAACCATCGCAACAG
ATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCC
20 ACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGA
AGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCT
CAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGAT
GGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAG
ATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGAC
25 GGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCC
TGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO: 45)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 24C1

(Сигнальний пептид виділений жирним шрифтом)

MALPVTALLLPLALLLHAARPDQLTQSPSSLSASVGDVRSFTCQASQDINNFLNWYQQKPGKAP
30 KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFISSLPEDIATYYCQYGNLPFTFGGGTKVEIKRGGGG
SGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKLEWIGYIYYSG
STNYPNSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFYWGQGLTVTVSS
AAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI
YIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCNHRNRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYR
35 SRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK
DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 46)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 24C1

GACATTCAATTGACCCAGTCCCCTAGCAGTCTCTCAGCAAGTGTGGGAGATAGGGTGTCAATT
CACCTGTCAGGCTTCACAGGACATCAACAACCTTCCTCAATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAG
40 GCACCAAAGCTGCTCATATATGACGCTTCAAACCTTGAAACCGGAGTACCTAGCCGCTTCAGCG
GAAGCGGATCAGGGACTGACTTCACTTTTACCATCTCTTCACTGCAGCCCCGAAGACATCGCCACA
TACTACTGCCAGCAGTACGGAACTTGCCCTTTTACATTTGGGGGCGGCACCAAAGTGGAGATTAA
GCGAGGGGGAGGCGGCTCAGGAGGCGGTGGCTCCGGAGGCGGGGGTCCCAGGTCCAGCTC
CAGGAATCCGGCCCAGGTCTGGTTAAGCCCAGTGAAACTTTGTCCCTCACGTGTACTGTGAGCG
45 GTGGTTCAATCTCCTCATACTATTGGTCTTGATACGGCAACCTCCTGGAAAGGGCCTCGAGTG
GATCGGCTATATCTACTATAGTGGCTCCACTAATTACAACCCTTCCCTCAAGTCCAGAGTCACCAT
TTCCGTGGACACATCTAAGAACCAGTTTCAGTCTGAAGTTGTCCAGCGTTACAGCCGCAGACACA
GCCGTTTATTACTGTGTGTCTCTTGTCTTACTGCGGGGGAGACTGTTATAGCGGCTTCGATTACTG
GGGCCAGGGCACCTTGGTCACAGTCTCTTCCGCGGGCCGCTCTCTAACAGTATTATGTAATTTT
50 CTCATTTTGTACCCGTGTTCCCTTCCCGCTAAGCCAACCTACTACCCCGGCCCCACGGCCGCCTAC
CCCTGCACCCACAATAGCCAGTCAGCCTTTGAGCCTGAGACCTGAGGCTTGTGCGCCGGCTGCT
GGGGGTGCAGTGCACACACGAGGTCTTGATTTTGCTTGCGACATATACATCTGGGCCCCCTCTGG
CCGGGACCTGTGGGGTGCTGCTTCTGAGCTTGGTCATCACGCTCTATTGCAACCATCGCAACAG
ATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCC
55 ACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGA
AGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCT
CAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGAT
GGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAG
ATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGAC

GGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCC
TGCCACCTAGG (SEQ ID NO: 47)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 24C1

DIQLTQSPSSLSASVGDVRSFTCCQASQDINNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS
5 GSGTDFTTISSLPEDIATYYCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQESG
PGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKN
QFSLKLSSVTADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFYWGQGLTVTVSSAAALSNSIMYFSHFVPVFLPAK
PTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
10 YNELNLGREEYDVLDRKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGH
DGLYQGLSTATK DTYDALHMQA LPPR (SEQ ID NO: 48)

ДНК важкого ланцюга (HC) для клону 24C8

CAGGTACAGCTGCAGGAATCTGGGCCCGACTTGTCAAGCCAAGTCAGACACTTTCTCTTAC
15 ATGTACCGTGAGCGGCGGAAGTATAAGCAGTGGAGGCTTTTACTGGTCTTGGATACGGCAGCAC
CCAGGCAAAGGCTTGGAGTGGATTGGATACATTCATTCAGGATCTACACACTATAATCCATC
CCTTAAGTCCCGGGTCACCATTAGCATTGATACGTCTAAGAATCTGTTCACTCTCAGGCTGTCCT
CCGTCACTGCTGCCGACACAGCCGTGTACTACTGCGCCTCCTTGGTTTACTGCGGAGGCGACTG
TTATAGCGGCTTTGATTATTGGGGGCAGGGGACCCTCGTAACCGTGAGCTCT (SEQ ID NO: 48)

АК HC для клону 24C8 (CDR відмічені підкреслюванням)

20 QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGFYWSWIRQHPGKGLEWIGYIHHSGSTHYNPS
LKSRTISIDTSKNLFSRLSSVTAADTAVYYCASLVYCGGDCYSGFYWGQGLTVTVSS (SEQ ID
NO: 50)

АК CDR1 HC для клону 24C8: GGSISSGGF (SEQ ID NO: 51)

АК CDR2 HC для клону 24C8: HHSGS (SEQ ID NO: 52)

25 АК CDR3 HC для клону 24C8: LVYCGGDCYS GFDY (SEQ ID NO: 53)

ДНК легкого ланцюга (LC) для клону 24C8

GATATCCAGCTCACTCAAAGCCCCTCTAGTCTCTCTGCCTCAGTGGGGGATCGGGTCAGTTT
TACTTGTCAAGCTTCACAGGATATCAACAACCTTCTTAATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGAAAAG
30 CACCCAAGCTGCTCATCTATGATGCCTCAAATTTGGAGACGGGTGTTCCAGTCGATTCTCTGGG
TCAGGGTCCGGGACCGACTTTACGTTTACGATCTCCTCTCTGCAGCCCGAAGACATCGCCACAT
ACTATTGTCAACAGTACGGCAACTTGCCTTTCACATTTGGGGGCGGGACTAAGGTTGAAATCAAG
AGG (SEQ ID NO: 54)

АК LC для клону 24C8 (CDR відмічені підкреслюванням)

35 DIQLTQSPSSLSASVGDVRSFTCCQASQDINNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS
GSGTDFTTISSLPEDIATYYCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 55)

АК CDR1 LC для клону 24C8: QASQDINNFLN (SEQ ID NO: 56)

АК CDR2 LC для клону 24C8: DASNLET (SEQ ID NO: 57)

АК CDR3 LC для клону 24C8: QQYGNLPFT (SEQ ID NO: 58)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28T CD3-дзета для клону 24C8

40 ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGACGCC
CGCAGGTACAGCTGCAGGAATCTGGGCCCGGACTTGTCAAGCCAAGTCAGACACTTTCTCTTAC
ATGTACCGTGAGCGGCGGAAGTATAAGCAGTGGAGGCTTTTACTGGTCTTGGATACGGCAGCAC
CCAGGCAAAGGCTTGGAGTGGATTGGATACATTCATTCAGGATCTACACACTATAATCCATC
CCTTAAGTCCCGGGTCACCATTAGCATTGATACGTCTAAGAATCTGTTCACTCTCAGGCTGTCCT
45 CCGTCACTGCTGCCGACACAGCCGTGTACTACTGCGCCTCCTTGGTTTACTGCGGAGGCGACTG
TTATAGCGGCTTTGATTATTGGGGGCAGGGGACCCTCGTAACCGTGAGCTCTGGAGGGGGTGG
GAGCGGGGGAGGAGGTTTCAGGGGGGGGGCGGCTCCGATATCCAGCTCACTCAAAGCCCCTCTA
GTCTCTCTGCCTCAGTGGGGGATCGGGTCAGTTTTACTTGTCAAGCTTCACAGGATATCAACAAC
TTCCTTAATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGAAAAGCACCCAAGCTGCTCATCTATGATGCCTCAAA
50 TTTGGAGACGGGTGTTCCAGTCGATTCTCTGGGTGAGGGTCCGGGACCGACTTTACGTTTACG
ATCTCCTCTCTGCAGCCCGAAGACATCGCCACATACTATTGTCAACAGTACGGCAACTTGCCTTT
CACATTTGGGGGCGGGGACTAAGGTTGAAATCAAGAGGGCGGCTGCACTGGACAATGAGAAGTC
CAACGGCACCATCATCCACGTGAAGGGCAAGCACCTGTGCCCTAGTCCTCTGTTCCAGGCCCA
TCCAAACCTTTTTGGGTTCTTGTGTGGTCGGGGGGGTGCTGGCCTGCTATTCTCTGCTGGTCAC
55 GGTGGCCTTCATAATTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGA
ATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGA
TTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAG
GGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCGAGGAAGAGTATGACGTTTTGGACA
AGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCAGGAGGGTC
60 TCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAG

CGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACT
TATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO: 59)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28Т CD3-дзета для клону 24С8

(Сигнальний пептид виділений жирним шрифтом)

5 MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGFYWSWIRQHPG
KGLEWIGYIHHSGSTHYNPSLKSRTVISIDTSKNLFSRLSSVTAADTAVYYCASLVYCGGDCYSGFDY
WGQGTLLTVVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDVRSFTCQASQDINNFLNWFYQQ
KPGKAPKLLIYDASNLETGVPSTRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQYGNLPFTFGGGTKVEIK
10 RAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFVWLVVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRL
HSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY
DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTAT
KDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 60)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28Т CD3-дзета для клону 24С8

15 CAGGTACAGCTGCAGGAATCTGGGCCCGGACTTGTCAAGCCAAGTCAGACACTTTCTCTTAC
ATGTACCGTGAGCGGCGGAAGTATAAGCAGTGGAGGCTTTTACTGGTCTTGGATACGGCAGCAC
CCAGGCAAAGGCTTGGAGTGGATTGGATACATTCATTCAGGATCTACACACTATAATCCATC
CCTTAAGTCCCGGGTCACCATAGCATTGATACGTCTAAGAATCTGTTCAGTCTCAGGCTGTCTC
CCGTCACTGCTGCCGACACAGCCGTGTACTACTGCGCCTCCTTGGTTTACTGCGGAGGCGACTG
TTATAGCGGCTTTGATTATTGGGGGCAGGGGACCCTCGTAACCGTGAGCTCTGGAGGGGGTGG
20 GAGCGGGGGAGGAGGTTGAGGGGGGGGGCGGCTCCGATATCCAGCTCACTCAAAGCCCTCTA
GTCTCTCTGCCTCAGTGGGGGATCGGGTCAGTTTTACTTGTCAAGCTTCACAGGATATCAACAAC
TTCCTTAATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGAAAAGCACCCAAGCTGCTCATCTATGATGCCTCAAA
TTTGGAGACGGGTGTTCCAGTCGATTCTCTGGGTGAGGGTCCGGGACCGACTTTACGTTTACG
ATCTCCTCTCTGCAGCCCGAAGACATCGCCACATACTATTGTCAACAGTACGGCAACTTGCCTTT
25 CACATTTGGGGGCGGGACTAAGGTTGAAATCAAGAGGGCCGCTGCACTGGACAATGAGAAGTC
CAACGGCACCATCATCCACGTGAAGGGCAAGCACCTGTGCCCTAGTCCTCTGTTCCAGGCCCA
TCCAAACCTTTTTGGGTTCTTGTGTGGTCCGGGGGGGTGCTGGCCTGCTATTCTCTGCTGGTCAC
GGTGGCCTTCATAATTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGA
ATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGA
30 TTTGCTGCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAG
GGCCAGAACCACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACA
AGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCGAGGAGGGTC
TCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAG
CGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACT
35 TATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO: 61)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28Т CD3-дзета для клону 24С8

40 QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGFYWSWIRQHPGKGLEWIGYIHHSGSTHYNPS
LKSRTVISIDTSKNLFSRLSSVTAADTAVYYCASLVYCGGDCYSGFDYWGQGTLLTVVSSGGGGSGG
GGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDVRSFTCQASQDINNFLNWFYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVP
SRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQYGNLPFTFGGGTKVEIKRAALDNEKSNGTIIHVKGK
LCPSPFLPGPSKPFVWLVVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKH
QPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR
KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ
ID NO: 62)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 24С8

45 ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCCGCACGCC
CGCAGGTGCAGCTGCAGGAAAGCGGTCCGGGACTTGTCAAGCCGTCCCAAACGCTGAGTCTGA
CGTGTACTGTCTCTGGTGGCTCTATTTCTTCGGGGGCTTTTATTGGTCTTGGATCAGACAACAC
CCTGGCAAAGGGCTGGAGTGGATAGGGTATATTCACCACTCTGGGTCCACTACTACAACCCAT
50 CATTGAAATCCAGAGTGAATCTCAATCGACACATCCAAGAACCTTTTACGCTGAGGTTGTCAT
CAGTTACCGCCGCTGACACCGCGGTGATTATTGCGCCTCTCTCGTGTACTGCGGTGGCGATTG
TTATAGTGGCTTTGACTACTGGGGGCAGGGGACATTGGTTACCGTTTCAAGTGGAGGCGGTGGG
TCTGGCGGGGGCGGTAGCGGAGGTGGGGGGAGCGACATACAGCTTACGCAGAGCCCCTCCAG
CCTTTACGCTCCGTGGGGGATAGGGTGTCTTTACCTGCCAGGCTTCCAGGACATAAACAAC
55 TTCTCAATTGGTATCAGCAAAAGCCCGGAAAGCACCAAAGCTGCTCATCTACGATGCCAGCAA
CCTGGAAACCGGAGTGCCGTCTCGCTTCTCTGGAAGTGGCAGTGGGACCGATTTCATTTTACA
ATCTCAAGTTTGCAGCCAGAAGACATTGCAACATACTACTGTCAACAGTACGGCAATCTCCCTT
TACATTTGGGGGGGGAAGTAAAGTGGAGATTAAGCGCGCTGCAGCCATTGAAGTTATGTATCCG
CCCCGTATCTGGATAACGAGAAATCTAATGGTACCATAATACATGTGAAGGGGAAGCACCTCTG
60 TCCATCACCGCTGTTCCCCGGCCCTTCAAAACCTTTCTGGGTACTCGTTGTCTGGGTGGAGTTC

TGGCCTGCTATAGTCTGCTGGTGACCGTGGCGTTTATCATCTTCTGGGTAAGATCCAAAAGAAGC
CGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACT
ACCAGCCTTACGCACACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCT
GCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCA
5 GGGAAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAA
GACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTA
TTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGG
ACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA
(SEQ ID NO: 63)

10 АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 24C8
(Сигнальний пептид виділений жирним шрифтом)
MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGFYWSWIRQHHPG
KGLEWIGYIHHSGSTHYNPSLKSRTISIDTSKNLFSRLSSVTAADTAVYYCASLVYCGGDCYSGFYD
WGQGTLLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNWFYQQ
15 KPGKAPKLLIYDASNLETGVPSTRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYCQYGNLPFTFGGGTKVEIK
RAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFWVLLVVGVLACYSLLVTVAFIIFW
VRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE
LNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGH
GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 64)

20 ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 24C8
CAGGTGCAGCTGCAGGAAAGCGGTCCGGGACTTGTCAAGCCGTCCCAAACGCTGAGTCTGA
CGTGTACTGTCTCTGGTGGCTCTATTTCTTCCGGGGGCTTTTATTGGTCTTGGATCAGACAACAC
CCTGGCAAAGGGCTGGAGTGGATAGGGTATATTCACCACTCTGGGTCCACTCACTACAACCCAT
CATTGAAATCCAGAGTGAATCTCAATCGACACATCCAAGAACCTTTTCAGCCTGAGGTTGTCTAT
25 CAGTTACCGCCGCTGACACCGCGGTGTATTATTGCGCCTCTCTCGTGTACTGCGGTGGCGATTG
TTATAGTGGCTTTGACTACTGGGGGCAGGGGACATTGGTTACCGTTTCAAGTGGAGGCGGTGGG
TCTGGCGGGGGCGGTAGCGGAGGTGGGGGGAGCGACATACAGCTTACGCAGAGCCCCCTCCAG
CCTTTACGCCTCCGTGGGGGATAGGGTGTCTTTACCTGCCAGGCTTCCAGGACATAAACAAC
TTCCTCAATTGGTATCAGCAAAAGCCCGGGAAGCACCAGCTGCTCATCTACGATGCCAGCAA
30 CCTGGAAACCGGAGTGCCGTCTCGCTTCTCTGGAAGTGGCAGTGGGACCGATTTCATTTTACA
ATCTCAAGTTTGCAGCCAGAAGACATTGCAACATACTACTGTCAACAGTACGGCAATCTCCCTT
TACATTTGGGGGGGGAAGTAAAGTGGAGATTAAGCGCGCTGCAGCCATTGAAGTTATGTATCCG
CCCCCGTATCTGGATAACGAGAAATCTAATGGTACCATAATACATGTGAAGGGGAAGCACCTCTG
TCCATCACCGCTGTTCCCCGGCCCTTCAAAACCTTTCTGGGTACTCGTTGTCTGGGTGGAGTTC
35 TGGCCTGCTATAGTCTGCTGGTGACCGTGGCGTTTATCATCTTCTGGGTAAGATCCAAAAGAAGC
CGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATGACTCCAGCCCGCTGGCCCCACAAGGAAACACT
ACCAGCCTTACGCACACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCT
GCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCA
GGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAA
40 GACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTA
TTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGG
ACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG
(SEQ ID NO: 65)

45 АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 24C8
QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGFYWSWIRQHHPGKGLEWIGYIHHSGSTHYNPS
LKSRTISIDTSKNLFSRLSSVTAADTAVYYCASLVYCGGDCYSGFYDYGQGTLLVTVSSGGGGSGG
GGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNWFYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVP
SRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYCQYGNLPFTFGGGTKVEIKRAAAIEVMYPPPYLDNEKSN
GTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFWVLLVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPR
50 RPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRD
PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHDLGLYQGLSTATKDTYDALHMQ
ALPPR (SEQ ID NO: 66)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 24C8
ATGGCACTCCCCGTAAGTGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCC
55 CGCAGGTGCAGTTGCAGGAAAGCGGGCCTGGCCTTGTGAAACCAAGCCAGACACTGAGCCTGA
CATGCACTGTGTCCGGCGGGTCCATATCTTCCGGGGGTTTTTATTGGTCTTGGATACGCCAGCA
TCCCGGGAAAGGACTTGAATGGATTGGATATATCCACCATTCCGGAAGCACCCACTACAATCCAA
GCCTTAAATCCCGGGTGACAATCTCCATCGACACCTCAAAGAATCTTTTTCCCTGCGGTTGTCTT
CAGTAACTGCCGCCGATACCGCTGTGTACTACTGTGCCAGCCTCGTCTATTGCGGCGGAGATTG
60 TTATTCTGGGTTTGATTATTGGGGTCAAGGCACACTGGTAACTGTACGAGCGGAGGGCGGCGGT

TCCGGGGGCGGGGGCAGTGGAGGGGGCGGATCTGACATTCAGCTTACGCAGTCCCCATCTTCA
 CTTAGCGCCAGCGTTGGCGATCGGGTCAGCTTCACGTGTCAAGCAAGTCAGGATATCAACAAC
 TTCTTAACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCACCCAAGTTGCTGATTTACGATGCTTCTAAC
 CTGAGACGGGAGTGCCTAGCCGCTTCTCCGGGAGCGGCAGCGGCACAGACTTTACCTTTACG
 5 ATTTCCAGTCTGCAGCCAGAGGATATAGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATGGCAACCTCCCTTTT
 ACCTTCGGTGGTGGCACAAGGTCGAGATTAAGAGAGCCGCAGCGTTGTCCAACCTCATAATGT
 ATTTTTCTCATTTTGTGCCCGTCTTTCTGCCTGCCAAACCTACCACCACCCCGCCCCACGACCA
 CCTACTCCAGCCCCCACCATCGCCTCCAGCCCCCTCAGCCTGAGGCCAGAGGCTTGTGCGCCCT
 GCTGCGGGGGGCGCTGTCCATACCAGAGGACTCGACTTCGCCTGCGATATTTATATATGGGCCC
 10 CCCTCGCCGGCACCTGCGGAGTCTTGCTCCTGAGCCTTGATGATCACGCTTTATTGTAACCATCG
 GAATAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCT
 GGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCA
 GGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACGAGCTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAA
 CGAGCTCAACCTGGGACGCGAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCC
 15 TGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAG
 GATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGG
 CACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGC
 AAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO: 67)

AK важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 24C8
 20 (Сигнальний пептид виділений жирним шрифтом)
 MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGFYWSWIRQHPG
 KGLEWIGYIHHSGSTHYNPSLKSRTVISIDTSKNLFSRLSSVTAADTAVYYCASLVYCGGDCYSGFYD
 WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDVRSFTCQASQDINNFLNWYQQ
 KPGKAPKLLIYDASNLETGVPRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDATYYCQYGNLPFTFGGGTKVEIKRA
 25 AALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIY
 IWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS
 RVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD
 KMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 68)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 24C8
 30 CAGGTGCAGTTGCAGGAAAGCGGGCCTGGCCTTGTAACCAAGCCAGACACTGAGCCTGA
 CATGCACTGTGTCCGGCGGGTCCATATCTTCCGGGGGTTTTTATTGGTCTGGATACGCCAGCA
 TCCCGGGAAAGGACTTGAATGGATTGGATATATCCACCATTCCGGAAGCACCCACTACAATCCAA
 GCCTTAAATCCCGGGTGACAATCTCCATCGACACCTCAAAGAATCTTTTTCCCTGCGGTTGTCTT
 CAGTAACCTGCCGCCGATACCGCTGTGTACTACTGTGCCAGCCTCGTCTATTGCGGCGGAGATTG
 35 TTATTCTGGGTTTCGATTATTGGGGTCAAGGCACACTGGTAACCTGTCAGCAGCGGAGGCGGCGGT
 TCCGGGGGCGGGCAGTGGAGGGGCGGATCTGACATTCAGCTTACGCAAGTCAGGATATCAACAAC
 CTTAGCGCCAGCGTTGGCGATCGGGTCAGCTTCACGTGTCAAGCAAGTCAGGATATCAACAAC
 TTCTTAACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCACCCAAGTTGCTGATTTACGATGCTTCTAAC
 CTGAGACGGGAGTGCCTAGCCGCTTCTCCGGGAGCGGCAGCGGCACAGACTTTACCTTTACG
 40 ATTTCCAGTCTGCAGCCAGAGGATATAGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATGGCAACCTCCCTTTT
 ACCTTCGGTGGTGGCACAAGGTCGAGATTAAGAGAGCCGCAGCGTTGTCCAACCTCATAATGT
 ATTTTTCTCATTTTGTGCCCGTCTTTCTGCCTGCCAAACCTACCACCACCCCGCCCCACGACCA
 CCTACTCCAGCCCCCACCATCGCCTCCAGCCCCCTCAGCCTGAGGCCAGAGGCTTGTGCGCCCT
 GCTGCGGGGGGCGCTGTCCATACCAGAGGACTCGACTTCGCCTGCGATATTTATATATGGGCCC
 45 CCCTCGCCGGCACCTGCGGAGTCTTGCTCCTGAGCCTTGATGATCACGCTTTATTGTAACCATCG
 GAATAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCT
 GGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCA
 GGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACGAGCTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAA
 CGAGCTCAACCTGGGACGCGAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCC
 50 TGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAG
 GATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGG
 CACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGC
 AAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO: 69)

AK важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 24C8
 55 QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGFYWSWIRQHPGKGLEWIGYIHHSGSTHYNPS
 LKSRTVISIDTSKNLFSRLSSVTAADTAVYYCASLVYCGGDCYSGFYDYGQGTLVTVSSGGGGSGG
 GSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDVRSFTCQASQDINNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVP
 SRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDATYYCQYGNLPFTFGGGTKVEIKRAAALSNSIMYFSHFVPVFLP
 AKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITL
 60 YCNHRNRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGN

QLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG
KGGHGLYQGLSTA TKD TYDALHM QALPPR (SEQ ID NO: 70)

ДНК НС для клону 20С5.1

5 CAGGTCCAAGTGGTGCAGTCCGGAGCCGAAGTCAAGAAACCAGGTGCCTCCGTTAAAGTGA
GTTGCAAAGTCTCTGGATACACTCTGACCGAGCTCTCTATGCACTGGGTCCGGCAGGCCCCCGG
CAAGGGATTGGAATGGATGGGCGGGTTCGATCCTGAGGACGGAGAGACTATCTACGCTCAAAAA
TTCCAGGGACGAGTGACTGTGACCGAAGACACTAGTACCGACACTGCCTACATGGAACCTTTCCT
CTCTGCGATCAGAAGATAACCGCAGTGTACTACTGTGCTACTGAATCTAGGGGGCATTGGATGGCC
CTACTTCGATTACTGGGGTCAGGGAACCTCTGGTGACTGTCTCCAGC (SEQ ID NO: 71)

10 АК НС для клону 20C5.1 (CDR відмічені підкреслюванням)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYQAQ
KFQGRVTVTEDTSTDYAMELSSLRSEDTAVYYCATESRGIGWPYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID
NO: 72)

AK CDR1 HC для клону 20C5.1: GYTLTEL (SEQ ID NO: 73)

15 AK CDR2 HC для клону 20C5.1: DPEDGE (SEQ ID NO: 74)

AK CDR3 HC для клону 20C5.1: ESRGIGWPYFDY (SEQ ID NO: 75)

ДНК ЛС для клону 20С5.1

20 GATATTCAGATGACTCAATCTCCTTCTTCTCTGTCCGCTTCCGTGGGCGATAGAGTGACCAT
ACTTGTAGGGCGTCCCAGTCAATCTCCAGTTATTTGAATTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAAGC
ACCTAAGCTGTTGATCAGCGGGGCTTCTAGCCTGAAGAGTGGGGTACCTTCACGGTTCAGCGGA
AGCGGAAGCGGAACCGATTTACCCTGACTATCAGCAGCCTGCCACCTGAGGACTTTGCAACTT
ACTACTGCCAACAGTCATACAGCACTCCGATCACTTTCGGCCAGGGCACCCGGCTCGAAATCAA
GCGC (SEQ ID NO: 76)

AK LC для клону 20C5.1 (CDR відмічені підкреслюванням)

25 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKGKAPKLLISGASSLKSGVPSRFGSGS
GSGTDFTLTISSLPPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGRLEIKR (SEQ ID NO: 77)

AK CDR1 LC для клону 20C5.1: RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 78)

AK CDR2 LC для клону 20C5.1: GASSLKS (SEQ ID NO: 79)

AK CDR3 LC для клону 20C5.1: QQSYSTPIT (SEQ ID NO: 80)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28T CD3-дзета для клону 20C5.1

ATGGCACTCCCCGTAAC TGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCC
CGCAGGTCCAAC TGGTGCAGTCCGGAGCCGAAGTCAAGAAACCAGGTGCCTCCGTTAAAGTGA
GTTGCAAAGTCTCTGGATACACTCTGACCGAGCTCTCTATGCACTGGGTCCGGCAGGCCCCCGG
CAAGGGATTGGAATGGATGGGCGGGTTCGATCCTGAGGACGGAGAGACTATCTACGCTCAAAAA
35 TTCCAGGGACGAGTGACTGTGACCGAAGACACTAGTACCGACACTGCCTACATGGAAC TTTCT
CTCTGCGATCAGAAGATAACCGCAGTGTACTACTGTGCTACTGAATCTAGGGGCATTGGATGGCC
CTACTTCGATTACTGGGGTCAGGGAAC TCTGGTGA CTGTCTCCAGCGGTGGAGGTGGCAGCGG
TGGTGGCGGAAGCGGGGGGGGGCGGCTCTGATATT CAGATGACTCAATCTCCTTCTTCTCTGTCC
GCTTCCGTGGGCGATAGAGTGACCACTTACTTGTAGGGCGTCCCAGTCAATCTCCAGTTATTTGAA
40 TTGGTATCAGCAGAAGCCCCGGGAAAGCACCTAAGCTGTTGATCAGCGGGGCTTCTAGCCTGAAG
AGTGGGGTACCTTCACGGTTCAGCGGAAGCGGAAGCGGAACCGATTTACCCCTGACTATCAGCA
GCCTGCCACCTGAGGACTTTGCAACTTACTACTGCCAACAGTCATACAGCACTCCGATCACTTTC
GGCCAGGGCACCCGGCTCGAAATCAAGCGCGCTGCTGCTTTGGACAATGAGAAGTCAAACGGC
ACCATCATACATGTTAAAGGTAACATCTGTGTCCCTCCCCGCTGTTCCCCGGCCCTTCCAAACC
45 GTTCTGGGTTCTGGTGGTGGTCCGAGGCGTACTCGCTTGCTATAGTCTGCTGGTAACTGTCGCC
TTCATCATCTTTTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGAC
TCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAACACTACCAGCCTTACGCACCACTAGAGATTTGCT
GCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATCGACCAACGATATCAGCAGGGCCAGA
ACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAAGGAAGATATGACGTTTTTGGACAAGCGCAG
50 AGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAAT
GAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAA
GGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGC
TCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO: 81)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28T CD3-дзета для клону 20C5.1

55 (Сигнальний пептид виділений жирним шрифтом)

60 MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSQYTLTELSMHWVRQAPGK
GLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTVEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATESRGIGWPYFD
YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQ
KPGKAPKLLISGASSLKSGVPSRFSGSGSGDTFTLTISLPPEDFATYYCQSYSTPITFGQGRLEIK
RAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLPFGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRL

HSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY
 DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHDLGYQGLSTAT
 KDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 82)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28T CD3-дзета для клону 20C5.1

5 CAGGTCCAACCTGGTGCAGTCCGGAGCCGAAGTCAAGAAACCAGGTGCCTCCGTTAAAGTGA
 GTTGCAAAGTCTCTGGATACACTCTGACCGAGCTCTCTATGCACTGGGTCCGGCAGGCCCCCGG
 CAAGGGATTGGAATGGATGGGCGGGTTCGATCCTGAGGACGGAGAGACTATCTACGCTCAAAAA
 TTCCAGGGACGAGTGAAGTGTGACCGAAGACACTAGTACCGACACTGCCTACATGGAACCTTCTCT
 CTCTGCGATCAGAAGATAACCGCAGTGTACTACTGTGCTACTGAATCTAGGGGCATTGGATGGCC
 10 CTACTTCGATTACTGGGGTCAGGGAAGTCTGGTGAAGTGTCTCCAGCGGTGGAGGTGGCAGCGG
 TGGTGGCGGAAGCGGGGGGGGGCGGCTCTGATATTGATGACTCAATCTCCTTCTTCTCTGTCC
 GCTTCGCTGGGCGATAGAGTGACCACTTCTGTAGGGCGTCCCAGTCAATCTCCAGTTATTTGAA
 TTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAGCACCTAAGCTGTTGATCAGCGGGGCTTCTAGCCTGAAG
 AGTGGGGTACCTTCACGGTTCAGCGGAAGCGGAAGCGGAACCGATTTACCCCTGACTATCAGCA
 15 GCCTGCCACCTGAGGACTTTGCAACTTACTACTGCCAACAGTCATACAGCACTCCGATCACTTTC
 GGCCAGGGCACCCGGCTCGAAATCAAGCGCGCTGCTGCTTTGGACAATGAGAAGTCAAACGGC
 ACCATCATACTGTTAAAGGTAAACATCTGTGTCCCTCCCCGCTGTTCCCCGGCCCTTCCAAACC
 GTTCTGGGTTCTGGTGGTGGTGGGCGGAGGCGTACTCGCTTGTATAGTCTGCTGGTAACTGTGCGC
 TTCATCATCTTTTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGAC
 20 TCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCT
 GCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGA
 ACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAG
 AGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCGAGGAGGGTCTCTATAAT
 GAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAA
 25 GGGGAAAAGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGC
 TCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO: 83)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28T CD3-дзета для клону 20C5.1

30 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQ
 KFQGRVTVTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATESRGIGWPFYDYWGQGLTVTVSSGGGGSG
 GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLISGASSLKSGV
 PSRFSGSGSGTDFTLTISSLPPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGRLEIKRAALDNEKSNGTIIHVKGK
 HLCPSPLFPGSPKPFVVLVVVGVLACYSLLVTAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKH
 YQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR
 RKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHDLGYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
 35 (SEQ ID NO: 84)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 20C5.1

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCCGCACGCC
 CGCAGGTGCAGCTTGTGCAGAGCGGGGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGGGCCAGCGTCAAAGTG
 TCCTGTAAGGTCAGCGGTTACACCCTCACCGAGCTGAGCATGCACTGGGTACGGCAGGCTCCC
 40 GGCAAAGGTCTTGAGTGGATGGGTGGATTTGATCCAGAAGATGGAGAGACTATCTACGCCCAGA
 AGTTCCAGGGCCGGGTACCGTAACAGAAGACACCTCAACTGACACCGCTTACATGGAGCTGAG
 TTAAGTCCAGGGCCGGGTACCGTAACAGAAGACACCTCAACTGACACCGCTTACATGGAGCTGAG
 TTAAGTCCAGGGCCGGGTACCGTAACAGAAGACACCTCAACTGACACCGCTTACATGGAGCTGAG
 GCCTTACTTCGACTACTGGGGACAGGGTACACTTGTACAGTATCATCCGGGGGTGGCGGCTCT
 GGTGGGGGGCGGCTCCGGAGGGGGTGGATCAGATATCCAAATGACTCAAAGTCCAAGTTCCTCTG
 45 TCTGCCTCAGTCGGAGATAGAGTACCATAACCTGCAGGGCAAGTCAAGTCCATCTCCTCCTATCT
 GAACTGGTACCAACAGAAACCTGGAAAGGCGCCTAAGCTCCTGATCTCCGGAGCCTCATCTTTG
 AAATCCGGTGTCCCATCTCGCTTCAGTGGCTCTGGAAGCGGTACAGATTTTACTTTGACCATTAG
 CAGCCTCCACCGGAAGACTTTGCTACATATTACTGCCAGCAGTCTTACTCAACCCCAATCACCT
 TCGGGCAAGGCACAGACTCGAAATAAAAAGAGCAGCTGCTATCGAGGTTATGTACCCACCGCC
 50 GTACTTGGATAACGAAAAAAGCAATGGGACCATCATTCATGTGAAGGGTAAGCACCTTTGCCCTA
 GCCCACTGTTTCTGGCCCCGAGTAAACCTTTTGGGTACTTGTGGTCGTCGGCGGCGTGCTGGC
 CTGCTACTCACTCCTGGTTACCGTCGCATTATCATCTTTTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCC
 TGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCA
 GCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCA
 55 GATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGG
 GAAGAGTATGACGTTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGA
 CGAAAAAACCCCGAGGAGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATT
 CTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGGAC
 TCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA
 60 (SEQ ID NO: 85)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 20C5.1

(Сигнальний пептид виділений жирним шрифтом)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTELSMHWVRQAPGK
GLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTVTEDTSTDYAMELSSLRSEDTAVYYCATESRGIWGPYFD
5 YWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQ
KPGKAPKLLISGASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLPPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGRLEIK
RAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLPFGPSKPFWVLLVVGVLACYSLLVTVAFIIFW
VRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE
10 LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGH
GLYQGLST ATKDITYDALH MQALPPR (SEQ ID NO: 86)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 20C5.1

CAGGTGCAGCTTGTGTCAGAGCGGGCGGAGGTGAAGAAGCCCGGGGCCAGCGTCAAAGTG
TCCTGTAAGGTACAGCGGTTACACCCTCACCAGCTGAGCATGCACTGGGTACGGCAGGCTCCC
GGCAAAGGTCTTGAGTGGATGGGTGGATTTGATCCAGAAGATGGAGAGACTATCTACGCCCAGA
15 AGTTCCAGGGCCGGGTACCGTAACAGAAGACACCTCAACTGACACCGCTTACATGGAGCTGAG
TTCCTGCGGTCCGAGGACACGGCCGTGATTATTGTGCCACCGAGAGCCGCGGAATCGGATG
GCCTTACTTCGACTACTGGGGACAGGGTACACTTGTACAGTATCATCCGGGGGTGGCGGCTCT
GGTGGGGGCGGCTCCGGAGGGGGTGGATCAGATATCCAAATGACTCAAAGTCCAAGTTCCTTG
TCTGCCTCAGTCGGAGATAGAGTCACCATAACCTGCAGGGCAAGTCAGTCCATCTCCTCCTATCT
20 GAACTGGTACCAACAGAAACCTGGAAAGGCGCCTAAGCTCCTGATCTCCGGAGCCTCATCTTTG
AAATCCGGTGTCCCATCTCGCTTCAGTGGCTCTGGAAGCGGTACAGATTTTACTTTGACCATTAG
CAGCCTCCACCGGAAGACTTTGCTACATATTACTGCCAGCAGTCTTACTCAACCCCAATCACCT
TCGGGCAAGGCACCGAGACTCGAAATAAAAAGAGCAGCTGCTATCGAGGTTATGTACCCACCGCC
GTACTTGGATAACGAAAAAAGCAATGGGACCATCATTCATGTGAAGGGTAAGCACCTTTGCCCTA
25 GCCCACTGTTTCTGGCCCGAGTAAACCCTTTTGGGTACTTGTGGTCGTCCGGCGCGTGTGCTGGC
CTGCTACTCACTCCTGGTTACCGTCGCATTTCATCATCTTTTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCC
TGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCA
GCCTTACGCACACCTAGAGATTTGCTGCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTCCAGATCTGCA
GATGCACCAAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGG
30 GAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGA
CGAAAAAACCCCAAGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATT
CTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGAC
TCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID
NO: 87)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 20C5.1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQ
KFQGRVTVTEDTSTDYAMELSSLRSEDTAVYYCATESRGIWGPYFDYWGQGLTVTVSSGGGGSG
GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLISGASSLKSGV
PSRFSGSGSGTDFLTISLPPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGRLEIKRAAAIEVMYPPPYLDNEKSN
40 GTIIHVKGKHLCPSPLPFGPSKPFWVLLVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPR
RPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD
PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHDLQYGLSTATKDTYDALHM
QALPPR (SEQ ID NO: 88)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 20C5.1

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCC
CGCAGGTGCAGTTGGTGCAAAGCGGCGCAGAAGTTAAGAAACCTGGGGCGTCAGTTAAGGTGT
CTTGCAAAGTATCTGGCTATACCCTCACTGAGCTGTCCATGCATTGGGTAAAGGCAGGCTCCTGG
AAAGGGGGCTCGAATGGATGGGAGGATTTGACCCTGAAGACGGAGAGACCATCTACGCCCAGAA
ATTCCAGGGTAGAGTAACAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGT
50 TCTCTGAGAAGTGAGGACACAGCCGTTTACTACTGCGCTACCGAGTCCAGAGGTATTGGCTGGC
CATACTTCGACTATTGGGGTCAGGGCACCCCTGGTTACAGTGAAGTTCAGGAGGCGGGGGCTCTG
GGGGGGGCGGTTCCGGAGGGGGGGGGCTCAGATATACAGATGACGCAGAGTCCATCAAGTCTCT
CAGCCAGCGTGGGAGATCGCGTGAAGTACTTGGCGGCCAGCCAGAGTATTAGTCTCCTATCT
GAATTGGTACCAGCAAAAGCCCGGAAGGCCCTAAGCTTCTGATTTCTGGCGCCTCCTCTTTG
55 AAGTCAGGTGTGCCAAGCAGATTTAGCGGGTCTGGAAGTGGCACTGACTTTACACTTACTATCTC
CAGCCTGCCCCCAGAGGATTTTGCACATATTACTGTGAGCAAAAGCTACTCTACTCCAATCACTT
TCGGCCAGGGCACAAAGATTGGAGATTAAAGAGGGCTGCCGCACTTTCAAATTCATCATGTATTT
AGCCATTTTGTGCTGTTTTTCTCCGGCCAAACCTACAACCACTCCCGCCCCACGCCACCTAC
TCCCGCCCTACCATTCCTCCAGCCTCTGTCTTTAGACCTGAGGCTTGTAGACCTGCTGCC
60 GGCGGAGCCGTGCACACTCGCGGTCTGGAAGTTCGCGCATCTATATCTGGGCCCTCTG

GCCGGCACCTGCGGCGTTCTCCTTCTCTCACTCGTAATCACACTCTATTGCAATCACAGGAACAG
ATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCGCCCTGGCCCC
ACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCTATCGGAGCAGGGTGA
AGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCT
5 CAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGAT
GGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAG
ATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGAC
GGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCC
TGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO: 89)

10 АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 20C5.1
(Сигнальний пептид виділений жирним шрифтом)
MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTELSMHWVRQAPGK
GLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTVDSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATESRGIGWPYFD
YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQ
15 KPGKAPKLLISGASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLPPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGRLEIK
RAAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC
DIYIWAPLAGTCGVLLLLSLVITLYCNHRNRSKRSLRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAY
RSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ
KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR (SEQ ID NO: 90)

20 ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 20C5.1
CAGGTGCAGTTGGTGCAAAGCGGCGCAGAAAGTTAAGAAACCTGGGGCGTCAGTTAAGGTGT
CTTGCAAAGTATCTGGCTATACCCTCACTGAGCTGTCCATGCATTGGGTAAAGGCAGGCTCCTGG
AAAGGGGCTCGAATGGATGGGAGGATTTGACCCTGAAGACGGAGAGACCATCTACGCCAGAA
ATTCCAGGGTAGAGTAACAGTGAAGTGAAGACACTAGCACTGACACAGCGTACATGGAGCTGAGT
25 TCTCTGAGAAGTGAGGACACAGCCGTTTACTACTGCGCTACCGAGTCCAGAGGTATTGGCTGGC
CATACTTCGACTATTGGGGTCAGGGCACCCCTGGTTACAGTGAGTTCAGGAGGCGGGGGCTCTG
GGGGGGGCGGTTCCGGAGGGGGGGGGCTCAGATATACAGATGACGCAGAGTCCATCAAGTCTCT
CAGCCAGCGTGGGAGATCGCGTGAATTAATTTGCCGCGCCAGCCAGAGTATTAGTCTCTATCT
GAATTGGTACCAGCAAAAGCCCCGGAAGGCCCTAAGCTTCTGATTTCTGGCGCCTCCTCTTG
30 AAGTCAGGTGTGCCAAGCAGATTTAGCGGGTCTGGAAGTGGCACTGACTTTACACTTACTATCTC
CAGCCTGCCCCCAGAGGATTTTGCCACATATTACTGTGCAAAAGCTACTCTACTCCAATCACTT
TCGGCCAGGGCACAAGATTGGAGATTAAGAGGGCTGCCGCACTTTCAAATCCATCATGTATTT
AGCCATTTTGTGCTGTTTTCTTCCGGCCAAACCTACAACCACTCCCGCCCCACGCCACCTAC
TCCCGCCCCCTACCATTGCCTCCAGCCTCTGTCTCTTAGACCTGAGGCTTGTAGACCTGCTGCC
35 GGGCGGACCGTGACACTCGCGGTCTGGACTTCGCCTGCGACATCTATATCTGGGCCCTCTG
GCCGGCAGCTGCGGCGTTCTCCTTCTCTCACTCGTAATCACACTCTATTGCAATCACAGGAACAG
ATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCGCCCTGGCCCC
ACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCTATCGGAGCAGGGTGA
AGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCT
40 CAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGAT
GGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAG
ATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGAC
GGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCC
TGCCACCTAGG (SEQ ID NO: 91)

45 АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 20C5.1
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQ
KFQGRVTVDSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATESRGIGWPYFDYWGQGTLLTVSSGGGGSG
GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLISGASSLKSGV
PSRFSGSGSGTDFLTISLPPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGRLEIKRAAALSNSIMYFSHFVPVFL
50 PAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLLSLV
TLYCNHRNRSKRSLRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQG
QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR
RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR (SEQ ID NO: 92)

ДНК НС для клону 20C5.2
55 CAGGTCCAGTTGGTCGAAAGTGGCGGTGGTGTAGTGCAGCCGGGCGCAGTTTGAGGCTTT
CCTGTGCGGCTTCAGGCTTTACTTTTTCCAGCTATGGAATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCCGG
CAAAGGACTTGAGTGGGTGGCGTCATTTCTTATGACGGATCAGATAAGTACTACGTGGACAGC
GTCAAGGGCAGATTACCATCTCTAGGGACAACAGTAAAAATAGACTCTACCTCCAGATGAATAG
CCTCAGAGCTGAAGACACGGCCGTCTACTATTGTGCTCGGGAGCGGTATAGTGGCAGAGACTAC
60 TGGGGGCAGGGCACACTCGTTACAGTGAGTAGC (SEQ ID NO: 93)

AK HC для клону 20C5.2 (CDR відмічені підкреслюванням)
 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS DKYYVD
 SVKGRFTISRDN SKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:
 94)

- 5 AK CDR1 HC для клону 20C5.2: GFTFSSY (SEQ ID NO: 95)
 AK CDR2 HC для клону 20C5.2: SYDGS D (SEQ ID NO: 96)
 AK CDR3 HC для клону 20C5.2: ERYSGRDY (SEQ ID NO: 97)
 ДНК LC для клону 20C5.2

10 GAGATTGTTATGACCCAGAGTCCTGCGACCCTCTCAGTCAGCCCCGGGGAGCGCGCAACTT
 TGTCTTGCAGAGCTAGTCAGTCCGTGTCTCTCTTCTGACATGGTACCAGCAAAAGCCCCGGGCA
 GGCTCCGCGCCTTTTGATCTTTGGGGCTTCAACAAGAGCCACTGGGATTCCTCGCACGATTCTCT
 GGCTCCGGGAGCGGTACTGGTTTCAACCCTGACGATTAGCAGTCTCCAGAGCGAGGACTTCGCC
 GTATACTACTGCCAGCAGTACGATACGTGGCCATTCACTTTTGACCAGGGACTAAAGTGGATT
 TAAGCGC (SEQ ID NO: 98)

- 15 AK LC для клону 20C5.2 (CDR відмічені підкреслюванням)
 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAPRLLIFGA STRATGIPARFSGS
 GSGTGFTLTISSLQSEDFAVYYCQYDTWPFTFGPGTKVDFKR (SEQ ID NO: 99)

20 AK CDR1 LC для клону 20C5.2: RASQSVSSLLT (SEQ ID NO: 100)
 AK CDR2 LC для клону 20C5.2: GASTRAT (SEQ ID NO: 101)
 AK CDR3 LC для клону 20C5.2: QYDTWPFT (SEQ ID NO: 102)
 ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28T CD3-дзета для клону 20C5.2
 ATGGCACTCCCCGTAAC TGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCGACGCC
 CGCAGGTCCAGTTGGTCGAAAGTGGCGGTGGTGTAGTGCAGCCGGGCGCGCAGTTTGAGGCTTT
 CCTGTGCGGCTTCAGGCTTTACTTTTTCCAGCTATGGAATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCCGG
 25 CAAAGGACTTGAGTGGGTGGCCGTCATTTCTTATGACGGATCAGATAAGTACTACGTGGACAGC
 GTCAAGGGCAGATTCACCATCTCTAGGGACAACAGTAAAAATAGACTCTACCTCCAGATGAATAG
 CCTCAGAGCTGAAGACACGGCCGTCTACTATTGTGCTCGGGAGCGGTATAGTGGCAGAGACTAC
 TGGGGGCGAGGGCACACTCGTTACAGTGAGTAGCGGCGGAGGAGGGAGTGGGGGCGGTGGCTC
 CGGTGGAGGAGGTTCTGAGATTGTTATGACCCAGAGTCCTGCGACCCTCTCAGTCAGCCCCGG
 30 GGAGCGCGCAACTTTGTCTTGACAGCTAGTCAGTCCGTGTCTCTCTTCTGACATGGTACCAG
 CAAAAGCCCCGGGCGAGGCTCCGCGCCTTTTGATCTTTGGGGCTTCAACAAGAGCCACTGGGATTC
 CCGCACGATTCTCTGGCTCCGGGAGCGGTACTGGTTTCAACCCTGACGATTAGCAGTCTCCAGAG
 CGAGGACTTCGCCGTATACTACTGCCAGCAGTACGATACGTGGCCATTCACTTTTGACCAGGG
 ACTAAAGTGGATTTTAAGCGCGCCGCGCTCTCGATAACGAAAAAGTCAAATGGCACCATATCCA
 35 CGTCAAAGGCAAGCACCTGTGCCCTTCCCGCTTCTCCCGGACCCAGTAAACCATTTTGGGTG
 CTGGTTGTTGTGGGGGCGGTGCTGCTGCTATAGCCTTTTGGTCACTGTAGCCTTCATTATTTT
 TTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGC
 CCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGA
 GCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTA
 40 TAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGA
 CCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAG
 AAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAG
 GGCACGACGTTTGTACCAGGGA CTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACAT
 GCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO: 103)

- 45 AK важкого та легкого ланцюгів CAR CD28T CD3-дзета для клону 20C5.2
 (Сигнальний пептид виділений жирним шрифтом)
MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK
GLEWVAVISYDGS DKYYVDSVKGRFTISRDN SKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQ
GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQ
 50 **APRLLIFGA STRATGIPARFSGSGSGTGFTLTISSLQSEDFAVYYCQYDTWPFTFGPGTKVDFKRAA**
ALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP LFPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSD
YMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL
DKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGK GHDGLYQGLSTATK
DTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 104)

55 ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28T CD3-дзета для клону 20C5.2
 CAGGTCCAGTTGGTCGAAAGTGGCGGTGGTGTAGTGCAGCCGGGCGCGCAGTTTGAGGCTTT
 CCTGTGCGGCTTCAGGCTTTACTTTTTCCAGCTATGGAATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCCGG
 CAAAGGACTTGAGTGGGTGGCCGTCATTTCTTATGACGGATCAGATAAGTACTACGTGGACAGC
 GTCAAGGGCAGATTCACCATCTCTAGGGACAACAGTAAAAATAGACTCTACCTCCAGATGAATAG
 60 CCTCAGAGCTGAAGACACGGCCGTCTACTATTGTGCTCGGGAGCGGTATAGTGGCAGAGACTAC

TGGGGGCAGGGCACACTCGTTACAGTGAGTAGCGGCGGAGGAGGGAGTGGGGGCGGTGGCTC
 CGGTGGAGGAGGTTCTGAGATTGTTATGACCCAGAGTCCTGCGACCCTCTCAGTCAGCCCCGG
 GGAGCGCGCAACTTTGTCTTGCAGAGCTAGTCAGTCCGTGTCCTCTCTTCTGACATGGTACCAG
 CAAAAGCCCCGGGCAGGCTCCGCGCCTTTTGATCTTTGGGGCTTCAACAAGAGCCACTGGGATTC
 5 CCGCACGATTCTCTGGCTCCGGGAGCGGTAAGTTCACCTGACGATTAGCAGTCTCCAGAG
 CGAGGACTTCGCCGTATACTACTGCCAGCAGTACGATACGTGGCCATTCACTTTTGGACCAGGG
 ACTAAAGTGGATTTTAAGCGCGCCGCCGCTCTCGATAACGAAAAGTCAAATGGCACCATAATCCA
 CGTCAAAGGCAAGCACCTGTGCCCTTCCCCGCTCTTCCCCGGACCCAGTAAACCATTTTGGGTG
 CTGGTTGTTGTGGGGGGCGTGCTGGCCTGCTATAGCCTTTTGGTCACTGTAGCCTTCATTATTTT
 10 TTGGGTCAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGC
 CCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCTGCTGCCTATCGGA
 GCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAAGTATGACGTTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGA
 TAACGAGCTCAACCTGGGACGCGAGGAAGAGTATGACGTTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGA
 CCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAG
 15 AAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAG
 GGCACGACGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACAT
 GCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO: 105)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28T CD3-дзета для клону 20C5.2

QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGS DKYYVD
 20 SVKGRFTISRDN SKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGS
 GGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAPRLLIFGA STRATGIPARF
 SGSGSGTGFTLTISLQSEDFAVYYCQQYDTPFTFGPGTKVDFKRAALDNEKSNGTIIHVKGKHL
 PSPLFPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYP
 YAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKN
 25 PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID
 NO: 106)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 20C5.2

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCCGCACGCC
 CGCAGGTGCAGCTCGTGGAGTCTGGCGGGCGGCGTGGTCCAGCCCCGGCGGTCCCTGCGCCTG
 30 TCCTGCGCCGCCAGCGGGTTACTTTTTCTCCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCCG
 GCAAGGGCCTCGAGTGGGTGCGCGTGATCTCATACGATGGGTGAGACAAATACTATGTGATTCT
 TGTTAAAGGGCGGTTTACCATTTCAAGAGATAACTCTAAGAATAGGCTGTATTTGCAGATGAACA
 GCCTGAGGGCTGAAGATACCGCAGTGTACTATTGCGCTAGGGAGCGGTATAGTGGCCGCGATTA
 CTGGGGACAGGGTACACTGGTGACCGTGAGCTCTGGGGGTGGCGGAAGCGGGGTGGCGGAA
 35 GCGGCGGAGGGGGTAGTGAAATTGTGATGACCCAGTCTCCGGCTACACTTTCACTCTCCCCTGG
 GGAGAGAGTCAACTGTCTATGCAGAGCGTCCCAGTCCGTCTCTTCTCTCCTTACCTGGTATCAG
 CAGAAGCCCCGGCCAGGCTCCTCGACTGCTGATCTTCGGTGCTCCACAAGGGCGACCGGGATT
 CCAGCCCCGCTTCTCAGGTTCTGGGAGCGGAACCTGGTTTCACTTTGACAATCAGTTCACTGCAGTC
 AGAGGATTTCCCGGTGTAATACTACTGCCAGCAATACGACACATGGCCATTCACTTTCCGACCCGGT
 40 ACCAAAGTCGATTTCAAGAGAGCCGCGGCCATCGAGGTTATGTACCCACCACCATATCTGGACA
 ATGAAAAAAGCAATGGAACATTATCCATGTGAAGGGTAAACACCTCTGCCCTAGCCCACTTTTC
 CCTGGCCCATCAAAGCCCTTCTGGGTCTTGGTGGTCTGGGGGGTGTGCTGGCCTGTTACAGC
 CTTCTGGTGACGGTTGCTTTCATTATCTTCTGGGTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAG
 CGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCA
 45 CCACCTAGAGATTTCTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAG
 CGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCGAGGGAAGAGTATGA
 CGTTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCC
 CCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGC
 ATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCT
 50 ACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO: 107)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 20C5.2

(Сигнальний пептид виділений жирним шрифтом)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGK
 GLEWVAVISYDGS DKYYVDSVKGRFTISRDN SKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQ
 55 GTLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQ
 APRLLIFGA STRATGIPARFSGSGSGTGFTLTISLQSEDFAVYYCQQYDTPFTFGPGTKVDFKRAA
 AIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRS
 KRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNL
 GRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY
 60 QGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 108)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 20C5.2

CAGGTGCAGCTCGTGGAGTCTGGCGGCGGCGTGGTCCAGCCCCGGCCGGTCCCTGCGCCTG
TCCTGCGCCGCCAGCGGGTTTACTTTTTCTCCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCCG
GCAAGGGCCTCGAGTGGGTGCGCGTGATCTCATACGATGGGTGAGACAAATACTATGTGATT
5 TGTTAAAGGGCGGTTTACCATTTCAGAGATAACTCTAAGAATAGGCTGTATTTGCAGATGAACA
GCCTGAGGGCTGAAGATACCGCAGTGTACTATTGCGCTAGGGAGCGGTATAGTGGCCGCGATTA
CTGGGGACAGGGTACACTGGTGACCGTGAGCTCTGGGGGTGGCGGAAGCGGGGGTGGCGGAA
GCGGCGGAGGGGGTAGTGAAATTGTGATGACCCAGTCTCCGGCTACACTTTTCACTCTCCCTGG
GGAGAGAGCTACACTGTCATGCAGAGCGTCCCAGTCCGTCTCTTCTCTCCTTACCTGGTATCAG
10 CAGAAGCCCCGGCCAGGCTCCTCGACTGCTGATCTTCGGTGCCTCCACAAGGGCGACCGGGATT
CCAGCCCCGCTTCTCAGGTTCTGGGAGCGGAAGTGGTTTCACTTTGACAATCAGTTCACTGCAGTC
AGAGATTTCGCGCTGACTACTGCCAGCAATACGACACATGGCCATTCACTTTGACCGCCGGT
ACCAAAGTCGATTTCAAGAGAGCGCGGCCATCGAGGTTATGTACCCACCACCATATCTGGGAA
ATGAAAAAAGCAATGGAACCATATCCATGTGAAGGGTAAACACCTCTGCCCTAGCCCACTTTTC
15 CCTGGCCCATCAAAGCCCTTCTGGGTCTTGGTGGTCTGGGGGGTGTGCTGGCCTGTTACAGC
CTTCTGGTGACGGTTGCTTTTATTATCTTCTGGGTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAG
CGATTACATGAATATGACTCCACGCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCA
CCACCTAGAGATTTGCTGCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACAG
CGTATCAGCAGGGCCAGAACCACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGA
20 CGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACC
CCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGC
ATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCT
ACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO: 109)

AK важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 20C5.2

QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSCKYYVD
SVKGRFTISRDNKSNRLYLQMNSLRRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS
GGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAPRLLIFGASTRATGIPARF
SGSGSGTGFTLTISLQSEDFAVYYCQQYDTPFTFGPGTKVDFKRAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTI
IHKVKGKHLCPSPFLPGPSKPFVWLVVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPG
30 PTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEM
GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP
PR (SEQ ID NO: 110)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 20C5.2

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCC
35 CGCAGGTGCAGTTGGTTGAATCAGGAGGGGGTGTGGTGCAACCCGGTCCGTCACTGCGCCTCA
GTTGTGCTGCTTCCGGTTTACTTTCACTCATATGGGATGCACTGGGTACCGCAGGCTCCAGG
TAAAGGCTTGGAATGGGTGGCGGTGATCAGCTATGACGGCTCTGACAAATATTATGTGGACTCC
GTGAAAGGCAGATTCACCATCAGTCGAGACAACCTCAAAGAATAGACTCTACTTGCAGATGAATAG
CCTCCGGGGCCGAAGATACTGCAGTCTATTATTGCGCCCGGGAGCGCTACAGTGGAAGAGACTAT
40 TGGGGGCAAGGAACCTTGTACAGTCTCATCTGGCGGCGGCGGCAGCGGTGGGGGCGGATCT
GGCGGGGGCGGCAGCGAAATCGTTATGACTCAGAGTCTGCCACACTGAGCGTTAGCCCTGGT
GAGAGAGCAACACTTAGCTGCAGAGCTAGTCAGAGTGTTCAGTCTTTTGACATGGTACCAACA
GAAGCCCGGTCAAGCTCCACGACTGCTCATCTTCGGTGCATCCACCCGCGCAACCGGGGATACC
CGCCCGGTTTTCCGGTCTGGAAGTGGCACAGGATTACGCTCACCATTTCTTCTCTGCAGTCTG
45 AAGACTTTGCCGTGTATTACTGCCAGCAGTACGATACCTGGCCCTTTACCTTTGGCCCAGGTA
AAAGTGGATTTTAAACGAGCTGCTGCATTTCCAATAGTATTATGTACTTTTACATTTTGTGCC
GTGTTCTGCTGCTGCGAAGCCTACGACAACCCAGCCCTAGGCCGCCACACCGGCCCAACT
ATTGCTCCAGCCATTGTCTCTGAGACCCGAAGCTTGACAGCCTGCTGCTGGAGGCGCCGTT
ACACCCGAGGATTGGATTTGCGATGTGACATTTACATCTGGGCCCCCTTTGGCCGGAACCTGCGG
50 TGTGCTGCTGCTGTCACTCGTGATTACATTTACTGCAACCACCGAAACAGATCCAAAAGAAGCC
GCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTA
CCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCT
GCAGATGCACAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCA
GGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCA
55 GACGAAAAAACCCCGAGGAGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTA
TTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGTTTGTACCAGGG
ACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA
(SEQ ID NO: 111)

AK важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 20C5.2

60 (Сигнальний пептид виділений жирним шрифтом)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK
GLEWVAVISYDGSDDKYYVDSVKGRFTISRDNLSKRLYLQMNLSRAEDTAVYYCARERYSGRDYWG
TLTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQA
PRLLIFGASTRATGIPARFSGSGSGTGTFTLTISLQSEDFAVYYCQQYDTPFTFGPGTKVDFKRAAA
5 LNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYW
APLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRV
KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK
MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 112)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 20C5.2

10 CAGGTGCAGTTGGTTGAATCAGGAGGGGGTGTGGTGCAACCCGGTCCGTCAGTGCCTCA
GTTGTGCTGCTTCCGGGTTTACTTTTACGCTCATATGGGATGCACTGGGTACGGCAGGCTCCAGG
TAAAGGCTTGAATTGGGTGGCGGTGATCAGCTATGACGGCTCTGACAAATATTATGTGGACTCC
GTGAAAGGCAGATTACCATCAGTCGAGCAACTCAAAGAATAGACTCTACTTGCAGATGAATAG
CCTCCGGGGCCGAAGATACTGCACTCTATTATTGCGCCGGGAGCGCTACAGTGAAGAGACTAT
15 TGGGGGCAAGGAACTCTTGTACAGTCTCATCTGGCGGCGGCGGAGCGGTGGGGGCGGATCT
GGCGGGGGCGGCGAGCGAAATCGTTATGACTCAGAGTCTGCCACACTGAGCGTTAGCCCTGGT
GAGAGAGCAACACTTAGCTGCAGAGCTAGTCAGAGTGTTCAGTCTTTTGACATGGTACCAACA
GAAGCCCGGTCAAGCTCCACGACTGCTCATCTTCGGTGCATCCACCCGCGCAACCGGGATACC
CGCCCGGTTTTCCGGTCTGGAAGTGGCACAGGATTACGCTCACCATTCTTCTCTGCAGTCTG
20 AAGACTTTGCCGTGTATTACTGCCAGCAGTACGATACCTGGCCCTTACCTTTGGCCAGGTACT
AAAGTGGATTTTAAACGAGCTGCTGCATTTCCAATAGTATTATGTACTTTTACATTTTGTGCC
GTGTTCTGCTGCTGCGAAGCCTACGACAACCCAGCCCTAGGCCGCCACACCGGCCCAACT
ATTGCCTCCAGCCATTGTCTCTGAGACCCGAAGCTTGCAGACCTGCTGCTGGAGGCGCCGTTT
ACACCCGAGGATTGGATTTGCGATGTGACATTTACATCTGGGCCCTTTGGCCGGAACCTGCGG
25 TGTGCTGCTGCTGCTCACTCGTGATTACATTTACTGCAACCACCGAAACAGATCCAAAAGAAGCC
GCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTA
CCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCT
GCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCA
GGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAA
30 GACGAAAAAACCCCGAGGAGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTA
TTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGG
ACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG
(SEQ ID NO: 113)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 20C5.2

35 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSDDKYYVD
SVKGRFTISRDNLSKRLYLQMNLSRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGS
GGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAPRLLIFGASTRATGIPARF
SGSGSGTGTFTLTISLQSEDFAVYYCQQYDTPFTFGPGTKVDFKRAAALSNSIMYFSHFVPVFLPAK
PTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
40 NHRNRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQL
YNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG
HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 114)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28T CD3-дзета для клону 20C5.2

45 ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGACGCC
CGGAGATTGTGATGACCCAGTCCCCTGCTACCCTGTCCGTGAGTCCGGGCGAGAGAGCCACCTT
GTCATGCCGGGCCAGCCAGTCCGTGAGCAGTCTCCTGACTTGGTATCAGCAAAAACAGGGCAG
GCACCGCGGCTTTTGAATTTTGGTGCAAGCACACGCGCCACTGGCATTCCAGCTAGGTTTTCTG
GAAGTGGATCTGGGACAGGCTTCACTCTGACAATCAGTAGCCTGCAGAGTGAGGACTTTGCTGT
TTACTACTGTCAACAGTACGACACCTGGCCATTACATTCCGGGCCCGGACCAAGGTCGACTTC
50 AAGAGGGGGCGGTGGAGGTTCAAGTGGTGGCGGGTCAGGCGGCGGTGGGTCTCAGGTTCAACT
GGTGAATCAGGTGGCGGCGTTGTCCAACCGGGGCGATCACTTCGACTTTCTGTGCTGCCTCA
GGCTTTACTTTTTTATCCTATGGGATGCACTGGGTTCGGCAGGCTCCCGGAAAAGGACTCGAGT
GGGTTGCAGTGATCTCTTACGATGGCTCAGACAAGTATTATGTGGACTCAGTCAAGGGGAGATTC
ACAATAAGCCGAGACAACCTCCAAAAACCGGCTTTATCTCCAGATGAACAGCCTTAGAGCGGAAGA
55 TACCGCGGTATACTACTGTGCCCGCAGAGGATTCCGGCAGAGACTACTGGGGACAGGGCAC
ACTGGTCACCGTGAGTTCTGCCCGCAGCGCTCGATAACGAAAAGAGCAACGGAACCATTTATCCAC
GTTAAGGGCAAGCACCTGTGCCCCAGTCCCTCTTCCAGGACCATCTAAACCTTCTGGGTTT
TGGTAGTAGTTGGAGGGGTCTTGCATGTTACTCCCTTTTGGTCAACGTCGCCTTCATTATTTCT
GGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCC
60 TGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCCGCTGCCTATCGGAGC

AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGGCCAGAACCAACTGTATA
ACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGGACC
CTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAA
GGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAAGG
5 GCACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATG
CAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO: 115)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28Т CD3-дзета для клону 20С5.2

(Сигнальний пептид виділений жирним шрифтом)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAP
10 RLLIFGASTRATGIPARFSGSGSGTGFTLTISSLQSEDAVYYCQQYDTPFTFGPGTKVDFKRGGG
GSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGPSLRSLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YDGS DKYYVDSVKGRFTISRDN SKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQGLTVTVSSA
AALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLS
DYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV
15 LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLGLYQGLSTATKD
TYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 116)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28Т CD3-дзета для клону 20С5.2

GAGATTGTGATGACCCAGTCCCCTGCTACCCTGTCCGTCAGTCCGGGGCGAGAGAGCCACCT
TGTCATGCCGGGCCAGCCAGTCCGTCAGCAGTCTCCTGACTTGGTATCAGCAAAAACAGGGCA
20 GGCACCGCGGCTTTTTGATTTTTGGTGCAAGCACACGCGCCACTGGCATTCCAGCTAGGTTTTCT
GGAAGTGGATCTGGGACAGGCTTCACTCTGACAATCAGTAGCCTGCAGAGTGAGGACTTTGCTG
TTTACTACTGTCAACAGTACGACACCTGGCCATTACATTCCGGGCCCGGCACCAAGGTCGACTTC
AAGAGGGGCGGTGGAGGTTCAAGTGGTGGCGGGTCAGGCGGCGGTGGGTCTCAGGTTCAACT
GGTGAATCAGGTGGCGGCGTTGTCCAACCGGGGCGATCACTTCGACTTTCTGTGCTGCCTCA
25 GGCTTTACTTTTTTATCCTATGGGATGCACTGGGTTCGGCAGGCTCCCGGAAAAGGACTCGAGT
GGGTTGCAGTGATCTCTTACGATGGCTCAGACAAGTATTATGTGGAAGTCAAGGGGAGATTC
ACAATAAGCCGAGACAACCTCCAAAAACCGGCTTTATCTCCAGATGAACAGCCTTAGAGCGGAAGA
TACCGCGGTATACTACTGTGCCCGCGAGAGGTATTCGGGCAGAGACTACTGGGGACAGGGCAC
ACTGGTCACCGTGAGTTCTGCCCGCAGCGCTCGATAACGAAAAGAGCAACGGAACCATATCCAC
30 GTTAAGGGCAAGCACCTGTGCCCCAGTCCCCTCTTCCAGGACCATCTAAACCTTCTGGGTTC
TGGTAGTAGTTGGAGGGGTCTTGCATGTTACTCCCTTTTGGTCACCGTCGCCTTCATTATTTCT
GGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCC
TGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCTGCTGCCTATCGGAGC
AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGGCCAGAACCAACTGTATA
35 ACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACC
CTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCGAGGAGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAA
GGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAAGG
GCACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATG
CAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO: 117)

40 АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28Т CD3-дзета для клону 20С5.2

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAPRLLIFGASTRATGIPARFSGS
GSGTGFTLTISSLQSEDAVYYCQQYDTPFTFGPGTKVDFKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVES
GGGVVQPGPSLRSLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS DKYYVDSVKGRFTISR
DNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQGLTVTVSSAALDNEKSNGTIIHVKGKHL
45 CPSPLFPGPSKPFWVLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLSHYDYMNMTPRRPGPTRKHYQ
PYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK
NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID
NO: 118)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 20С5.2

ATGGCACTCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCC
CGGAGATCGTCATGACACAGAGTCCAGCTACCCTGAGCGTGTCCCCTGGAGAGAGAGCCACCC
TGTCCTGTAGGGCTAGTCAGAGTGTGTCCAGCCTCCTCACCTGGTATCAACAGAAGCCTGGTCA
AGCTCCCCGGCTGCTTATCTTCGGGGCCAGCACGCGAGCCACAGGCATCCCGGCCAGATTCTC
TGGCTCTGGCAGTGGCACC GGTTCACTCTCACGATCTCATCCCTGCAGTCAGAGGATTTGCT
55 GTGTATTACTGTCAGCAGTACGATACATGGCCCTTACCTTCGGCCCCGGGCACAAAAGTAGATTT
CAAGCGCGGCGGCGGGGGTAGTGGGGGCGGGGGATCAGGAGGAGGGGGCTCCCAAGTACAG
CTGGTTGAGAGCGGCGGCGGGGTGGTTCAGCCCCGGGCGCAGCCTCAGGCTGAGTTGCGCAGC
ATCAGGATTCACATTCACTTCTTATGGAATGCATTGGGTACAGACAGGCTCCCGGGAAGGGCCTT
GAATGGGTGGCAGTCATTAGCTACGACGGAAGCGATAAGTACTATGTGGACTCAGTTAAAGGGA
60 GATTTACTATCAGCCGCGACAATTCCAAAAACAGATTGTATTTGCAGATGAACTCCCTCAGGGCG

5
10

GAGGACACTGCTGTATATTACTGCGCACGAGAGATACTCCGGCCGAGACTATTGGGGCCAAG
GAACATTGGTAACTGTGAGCTCCGCCGCAGCTATTGAGGTCATGTACCCCCACCTTATCTCGAT
AATGAGAAGAGTAATGGGACTATAATTACGTAAGGGCAAACACCTGTGCCCTTCCCCGCTGTT
TCCAGGTCCAAGTAAGCCGTTCTGGGTCTGGTTGTGGTGGGAGGGGTGCTGGCCTGCTATTCT
CTGTTGGTTACCGTGGCCTTTATCATTTTCTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAG
CGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCA
CCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAG
CGTATTAGCAGGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCGAGGAAGAGTATGA
CGTTTTGCACAAGCGCAGGAGCAGGGACCGCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCC
CCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGC
ATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCT
ACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO: 119)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 20C5.2

(Сигнальний пептид виділений жирним шрифтом)

15 MALPVTALLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAP
RLLIFGASTRATGIPARFSGSGSGTGFTLTISSLQSEDAVYYCQQYDTPFTFGPGTKVDFKRGGS
GSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YDGSCKYYVDSVKGRFTISRDNKSNRLYLQMNSLRRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQGTLTVTSSA
AAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVWLVVVGGLACYSLLVTVAFIIFWVR
20 SKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN
LGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGDGL
YQGLSTATKD TYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 120)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 20C5.2

25 GAGATCGTCATGACACAGAGTCCAGCTACCCTGAGCGTGTCCCCTGGAGAGAGAGCCACCC
TGTCCTGTAGGGCTAGTCAGAGTGTGTCCAGCCTCCTCACCTGGTATCAACAGAAGCCTGGTCA
AGCTCCCCGGCTGCTTATCTTCGGGGGCCAGCACGCGAGCCACAGGCATCCCGGCCAGATTCTC
TGGCTCTGGCAGTGGCACCGGGTTCACTCTCACGATCTCATCCCTGCAGTCAGAGGATTTGCT
GTGTATTACTGTCAGCAGTACGATACATGGCCCTTCACCTTCGGCCCCGGGCACAAAAGTAGATTT
CAAGCGCGGCGGCGGGGGTAGTGGGGGCGGGGGATCAGGAGGAGGGGGCTCCCAAGTACAG
30 CTGGTTGAGAGCGGCGGCGGGGTGGTTCAGCCCGGGCGCAGCCTCAGGCTGAGTTGCGCAGC
ATCAGGATTCACATTCAGTTCTTATGGAATGCATTGGGTGAGACAGGCTCCCGGGAAGGGCCTT
GAATGGGTGGCAGTCATTAGCTACGACGGAAGCGATAAGTACTATGTGGACTCAGTTAAAGGGA
GATTTACTATCAGCCGCGACAATTCAAAAACAGATTGTATTTGCAGATGAACTCCCTCAGGGCG
GAGGACACTGCTGTATATTACTGCGCACGAGAGAGATACTCCGGCCGAGACTATTGGGGCCAAG
35 GAACATTGGTAACTGTGAGCTCCGCCGCAGCTATTGAGGTCATGTACCCCCACCTTATCTCGAT
AATGAGAAGAGTAATGGGACTATAATTCACGTAAAGGGCAAACACCTGTGCCCTTCCCCGCTGTT
TCCAGGTCCAAGTAAGCCGTTCTGGGTCTGTTGTGGTGGGAGGGGTGCTGGCCTGCTATTCT
CTGTTGGTTACCGTGGCCTTTATCATTTTCTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAG
CGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCA
40 CCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCA
CGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCGAGGAAGATATGA
CGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCC
CCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGC
ATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCT
45 ACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO: 121)

АК важкого та легкого ланцюгів CAR CD28 CD3-дзета для клону 20C5.2

50 EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAPRLIFGASTRATGIPARFSGS
GSGTGFTLTISLQSEDFAVYYCQQYDTPFTFGPGTKVDFKRGSGSGSGSGSGSQVQLVES
GGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS DKYYVDSVKGRFTISR
DNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQGT LVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGT
IIHVKGKHLCPSP LFPGPSKPFWVLVVGGVLACYLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRP
GPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPE
MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL
PPR (SEQ ID NO: 122)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 20C5.2

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCC
CGGAAATAGTGATGACTCAGTCCCCGGCCACCCTCAGCGTGTCCCCGGGGAGCGAGCGACCC
TGTATGCAGGGCTTCCCAGAGTGTACGCTCCCTGCTCACTTGGTATCAGCAAAAGCCGGGGCA
GGCTCCCCGCCTCCTCATCTTCGGGGCATCAACTAGGGCCACCGGCATTCTGCAAGATTTTCC
GGGTCTGGCAGCGGCACCGGCTTACCCTTACCATTAGCTCTCTGCAGTCTGAGGACTTCGCCG

TTTACTATTGTCAGCAGTATGATACTTGGCCCTTTACCTTCGGTCCCGGAACTAAGGTGGACTTC
 AAGCGCGGGGGGGGGTGGATCTGGAGGTGGTGGCTCCGGGGGGCGGTGGAAGCCAGGTCCAGTT
 GGTTGAGAGCGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCCGGGAGGTCTTGCGGCTGAGCTGTGCAGCCT
 CCGGTTTTACTTTTTCTAGCTATGGAATGCATTGGGTAAGACAGGCTCCCGGAAAAGGCCTCGAG
 5 TGGGTGGCGGTCAATAGCTATGATGGATCTGATAAATACTATGTGGACTCAGTTAAGGGGCGCTT
 CACAATCTCAAGAGACAATAGCAAAAATAGACTGTACCTGCAGATGAATAGTCTGCGCGCCGAG
 GAACTGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGAGAGATACAGCGGACGGGATTACTGGGGCCAGGGT
 ACCCTCGTAACGGTGTCTCCGCTGCCGCCCTTAGCAACAGCATTATGTACTTTTTCTCATTTCTG
 GCCAGTCTTTCTCCAGCAAAGCCCACCACTACCCCGGCCCCAGGCGGCCTACTCCTGCCCC
 10 CACTATCGCGTCTCAGCCTCTCTCCTTGCGGCCCCGAGGCCTGCCGGCCAGCCGAGGGGGCGC
 CGTACATACTCGGGGTTTGGATTTGCTTGCGACATATATATTTGGGCCCCCTCGCCGGCACAT
 GTGGAGTGCTGCTCCTGAGTCTCGTTATAACCTCTATTGCAACCATAGAAACAGATCCAAAAGA
 AGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGCCCCACAAAGAAAC
 ACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAG
 15 ATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGA
 CGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAA
 CCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAG
 CCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCA
 GGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG
 20 TAA (SEQ ID NO: 123)

AK важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 20C5.2

(Сигнальний пептид виділений жирним шрифтом)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAP
 RLLIFGASTRATGIPARFSGSGSGTGFTLTISLQSEDFAVYYCQQYDTPFTFGPGTKVDFKRGGG
 25 GSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YDGSDDKYYVDSVKGRFTISRDNLSKNRLYLQMNLSRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQGLTVTVSSA
 AALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIY
 IWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS
 RVKFSRSADAPAYQQGQNLNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD
 30 KMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHGDL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 124)

ДНК важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 20C5.2

GAAATAGTGATGACTCAGTCCCCGGCCACCCTCAGCGTGTCCCCCGGGGAGCGAGCGACCC
 TGTTCATGCAGGGCTTCCAGAGTGTGAGTCCCTGCTCACTTGGTATCAGCAAAAGCCGGGGCA
 GGCTCCCCGCCTCCTCATCTTCGGGGCATCAACTAGGGCCACCGGCATTCTGCAAGATTTTCC
 35 GGGTCTGGCAGCGGCACCGGCTTACCCTTACCATTAGCTCTCTGAGTCTGAGGACTTCGCCG
 TTTACTATTGTCAGCAGTATGATACATGAGCTTGGCCCTTTACCTTCGGTCCCGGAAGTGAAGTTC
 AAGCGCGGGGGGGTGGATCTGGAGGTGGTGGCTCCGGGGGCGGTGGAAGCCAGGTCCAGTT
 GGTTGAGAGCGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCCGGGAGGTCTTGCGGCTGAGCTGTGCAGCCT
 CCGGTTTTACTTTTTCTAGCTATGGAATGCATTGGGTAAGACAGGCTCCCGGAAAAGGCCTCGAG
 40 TGGGTGGCGGTCAATAGCTATGATGGATCTGATAAATACTATGTGGACTCAGTTAAGGGGCGCTT
 CACAATCTCAAGAGACAATAGCAAAAATAGACTGTACCTGCAGATGAATAGTCTGCGCGCCGAG
 GAACTGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGAGAGATACAGCGGACGGGATTACTGGGGCCAGGGT
 ACCCTCGTAACGGTGTCTCCGCTGCCGCCCTTAGCAACAGCATTATGTACTTTTTCTCATTTCTG
 GCCAGTCTTTCTCCAGCAAAGCCCACCACTACCCCGGCCCCAGGCGGCCTACTCCTGCCCC
 45 CACTATCGCGTCTCAGCCTCTCTCCTTGCGGCCCCGAGGCCTGCCGGCCAGCCGAGGGGGCGC
 CGTACATACTCGGGGTTTGGATTTGCTTGCGACATATATATTTGGGCCCCCTCGCCGGCACAT
 GTGGAGTGCTGCTCCTGAGTCTCGTTATAACCTCTATTGCAACCATAGAAACAGATCCAAAAGA
 AGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAAC
 ACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAG
 50 ATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGA
 CGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAA
 CCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAG
 CCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCA
 GGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG
 55 (SEQ ID NO: 125)

AK важкого та легкого ланцюгів CAR CD8 CD3-дзета для клону 20C5.2

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAPRLLIFGASTRATGIPARFSGS
 GSGTGFTLTISLQSEDFAVYYCQQYDTPFTFGPGTKVDFKRGGGGSGGGGSQVQLVES
 GGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDDKYYVDSVKGRFTISR
 60 DNSKNRLYLQMNLSRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQGLTVTVSSAAALSNSIMYFSHFVPVFLPA

KPTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLLSLVITLY
CNHRNRSKRSLRHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQN
QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG
KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 126)

5 ДНК сигнального пептида CAR

ATGGCACTCCCCGTAAGTGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCCGCACGCC
CG (SEQ ID NO: 127)

Сигнальний пептид CAR: MALPVTALLPLALLLHAARP (SEQ ID NO: 128)

ДНК лінкеру G4S scFv

10 GGCGGTGGAGGCTCCGGAGGGGGGGGCTCTGGCGGAGGGGGGCTCC (SEQ ID NO: 129)

Лінкер G4S scFv: GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 130)

Додатковий лінкер G4S: GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 145)

ДНК лінкеру Уїтлоу scFv

15 GGGTCTACATCCGGCTCCGGGAAGCCCGGAAGTGGCGAAGGTAGTACAAAGGGG (SEQ ID
NO: 131)

Лінкер Уїтлоу scFv: GSTSGSGKPGSGEGSTKG (SEQ ID NO: 132)

AK позаклітинного домену CD28

MLRLLLALNLFPSIQVTGNKILVKQSPMLVAYDNAVNLSCKYSYNLFSREFRASLHKGLDSAVEVC
VVGNYSSQQLQVYSKTGFNCDGKLGNEVTFYLQNLVYNQTDIYFCKIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIH

20 VKGKHLCPSPFPGPSKP (SEQ ID NO: 133)

GX2X3X4X5X6X7X8X9 (SEQ ID NO: 134)

X1X2X3X4X5X6 (SEQ ID NO: 135)

X1X2X3X4X5X6X7X8X9X10X11X12DY (SEQ ID NO: 136)

X1ASQX5X6X7X8X9LX11 (SEQ ID NO: 137)

25 X1ASX4X5X6X7 (SEQ ID NO: 138)

QQX3X4X5X6PX8T (SEQ ID NO: 139)

AK CLL-1 (також відомого як CLEC12A)

MSEEVTYADLQFQNSSEMEKIPEIGKFGEKAPPAPSHVWRPAALFTLLCLLLIGLGVLASMFHV
TLKIEMKKMNKLQNISEELQRNLSLQMSNMNISNKRNLSTTLQTIATKLCRELYSKEQEHKCKPCPRR

30 WIWHKDCSYFLSDDVQTWQESKMACAAQNASLLKINNKNALFIKSQSRSDYWLGLSPEEDSTRG
MRVDNIINSSAWVIRNAPDLNNMYCGYINRLYVQYYHCTYKRMICEKMANPVQLGSTYFREA (SEQ
ID NO: 140)

Нуклеотидна послідовність 4-1BB (внутрішньоклітинний домен)

35 AAGCGCGGCAGGAAGAAGCTCCTCTACATTTTAAAGCAGCCTTTTATGAGGCCCGTACAGAC
AACACAGGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCAGATTTCCCAGAGGAGGAAGGTGGGTGCGAGCT
G (SEQ ID NO: 141)

AK 4-1BB (внутрішньоклітинний домен)

KRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL (SEQ ID NO: 142)

AK OX40

40 RRDQRLPPDANKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI (SEQ ID NO: 143)

AK лідерної послідовності

MALPVTALLPLALLLHAARP (SEQ ID NO: 144)

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

45

<110> KITE PHARMA, INC.

<120> ХИМЕРНІ РЕЦЕПТОРИ та СПОСОБИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

50

<130> K-1029.02

<150> 62/317068

<151> 2016-04-01

55

<160> 146

<170> PatentIn, версія 3.5

<210> 1

60

<211> 294

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 1
 5 cttgataatg aaaagtcaaa cggaacaatc attcacgtga agggcaagca cctctgtccg 60
 tcacccttgt tccttggtcc atccaagcca ttctgggtgt tggtcgtagt gggtaggagtc 120
 ctgcgttggt actctctgct cgtcaccgtg gcttttataa tcttctgggt tagatccaaa 180
 10 agaagccgcc tgctccatag cgattacatg aatatgactc cagccgccc tggccccaca 240
 aggaaacact accagcctta cgcaccacct agagatttcg ctgcctatcg gage 294

<210> 2
 15 <211> 98
 <212> БИЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 2
 20 Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys
 1 5 10 15
 His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp
 20 25 30
 25 Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val
 35 40 45
 Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu
 50 55 60
 Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr
 65 70 75 80
 35 Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr
 85 90 95
 Arg Ser

<210> 3
 <211> 90
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 3
 45 cttgataatg aaaagtcaaa cggaacaatc attcacgtga agggcaagca cctctgtccg 60
 tcacccttgt tccttggtcc atccaagcca 90

<210> 4
 <211> 30
 <212> БИЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 4
 55 Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys
 1 5 10 15
 60 His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro
 20 25 30

<210> 5
 <211> 81
 <212> ДНК
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 5
 ttctgggtgt tggtcgtagt ggggtggagtc ctcgcttggt actctctgct cgtcaccgtg 60
 10 gcttttataa tcttctgggt t 81

 <210> 6
 <211> 27
 <212> БИЛОК
 15 <213> Homo sapiens

 <400> 6
 Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu
 1 5 10 15
 20 Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
 20 25

 <210> 7
 25 <211> 123
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 7
 30 agatccaaaa gaagccgcct gctccatagc gattacatga atatgactcc acgccgcctt 60
 ggccccacaa ggaaacacta ccagccttac gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg 120
 agc 123
 35
 <210> 8
 <211> 41
 <212> БИЛОК
 <213> Homo sapiens
 40
 <400> 8
 Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
 1 5 10 15
 45 Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
 20 25 30
 Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
 35 40
 50
 <210> 9
 <211> 336
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 55
 <400> 9
 aggggtgaagt tttccagatc tgcagatgca ccagcgtatc agcagggcca gaaccaactg 60
 tataacgagc tcaacctggg acgcagggaa gagtatgacg ttttggacaa ggcgagagga 120
 60 cgggaccctg agatgggtgg caaaccaaga cgaaaaaacc cccaggaggg tctctataat 180

gagctgcaga aggataagat ggctgaagcc tattctgaaa taggcatgaa aggagagcgg 240

agaaggggaa aagggcacga cggtttgtac cagggactca gcactgctac gaaggataact 300

5 tatgacgctc tccacatgca agccctgccca cctagg 336

<210> 10
<211> 112
10 <212> БИЛОК
<213> Homo sapiens

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

35 <210> 11
<211> 117
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

40 <400> 11
attgaggtga tgtatccacc gccttacctg gataacgaaa agagtaacgg taccatcatt 60
cacgtgaaag gtaaacacct gtgtccttct cccctcttcc ccgggccatc aaagccc 117

45 <210> 12
<211> 39
<212> БИЛОК
<213> Homo sapiens

50 <400> 12
Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn
1 5 10 15
Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu
55 20 25 30
Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro
35

60 <210> 13
<211> 288

<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 13

5 gctgcagcat tgagcaactc aataatgtat tttagtcact ttgtaccagt gttcttgccg 60
gctaagccta ctaccacacc cgctccacgg ccacctaccc cagctcctac catcgcttca 120
cagcctctgt ccctgcgccc agaggcttgc cgaccggccg cagggggcgc tgttcatacc 180
10 agaggactgg atttcgcctg cgatatctat atctgggcac ccctggccgg aacctgcggc 240
gtactcctgc tgtccctggg catcacgctc tattgtaatc acaggaac 288

15 <210> 14
<211> 96
<212> БІЛОК
<213> Homo sapiens

20 <400> 14
Ala Ala Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro
1 5 10 15
Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
25 20 25 30
Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
35 40 45
30 Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
50 55 60
Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
65 70 75 80
35 Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn
85 90 95

40 <210> 15
<211> 366
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
45 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 15

50 caggtgcagc tgcaggaatc cggaccgggg ctggtgaagc ccagcgagac tctgagtctc 60
acgtgtacag tttctggagg tagcattagc tcctactatt ggtcatggat aaggcagccc 120
cccgggaagg gattggaatg gatcggctat atttactaca gtgggagcac caattacaac 180
55 ccctcactga agtctagagt tacaatcagc gttgacacct caaagaatca gttcagtttg 240
aaattgtcta gcgtcacagc agctgataca gccgtctatt attgtgtttc tctgggtctat 300
tgcggtgggg attgttacag tggctttgac tattgggggc aggggtactct ggttacagtt 360
60 tcttcc 366

<210> 16
 <211> 122
 <212> БІЛОК
 5 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
 поліпептид
 10
 <400> 16
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 15 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 20 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 25 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
 85 90 95
 30 Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 35
 <210> 17
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 40 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
 пептид
 45 <400> 17
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
 1 5
 50
 <210> 18
 <211> 5
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 55 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
 пептид

 <400> 18
 Tyr Tyr Ser Gly Ser
 60 1 5

<210> 19
 <211> 14
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність
 5
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид
 10
 <400> 19
 Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr
 1 5 10
 15
 <210> 20
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 20 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид
 <400> 20
 25 gacatccagt tgacacagag cccgagttcc ttgtccgcct ccgtcgggga tagagtgtca 60
 tttacctgtc aggcctctca ggatattaat aacttttctga attggtatca gcaaaagccc 120
 ggaaaggcac ccaagctgtt gatttacgac gccagtaacc tggagacagg cgtgccctcc 180
 30 cggtttagtg gtagcggaag cggtagcgat tttaccttta ctatcagctc tctccaaccc 240
 gaagacattg caacctacta ttgtcaacaa tatggaaacc tgccttttac atttggcggc 300
 ggcaccaagg tggagattaa gcgg 324
 35
 <210> 21
 <211> 108
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність
 40
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид
 45
 <400> 21
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 50 Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 55 Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 60 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe

		85		90		95
	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg					
		100		105		
5	<210> 22					
	<211> 11					
	<212> БІЛОК					
	<213> Штучна послідовність					
10	<220>					
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид					
15	<400> 22					
	Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn					
	1 5 10					
	<210> 23					
20	<211> 7					
	<212> БІЛОК					
	<213> Штучна послідовність					
	<220>					
25	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид					
	<400> 23					
	Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr					
30	1 5					
	<210> 24					
	<211> 9					
	<212> БІЛОК					
35	<213> Штучна послідовність					
	<220>					
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид					
40	<400> 24					
	Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe Thr					
	1 5					
45	<210> 25					
	<211> 1440					
	<212> ДНК					
	<213> Штучна послідовність					
50	<220>					
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид					
	<400> 25					
55	atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttgcat tgctcctgca cgccgcacgc					60
	ccgcaggtcc aactgcaaga aagcggaccc ggactggtga agccttctga gacacttagt					120
	ctgacgtgca cggtcagtgg cggctccatc tcctcctatt attggtcattg gatacgacaa					180
60	ccccaggta agggcctgga atggattggc tataatctact attcaggaag cacgaactac					240

aatcccagcc tgaagtcccg agtgacaatt tcagtagata ccagtaaaaa ccagttcagt 300
 cttaaactgt caagcgtgac agctgccgac accgctgtgt attactgcgt ctactgggtg 360
 5 tattgtggag gggattgtta tagcgggttc gattattggg gacagggaac cctggtgact 420
 gtatcttccg gcggcggcgg ctcaaggggt ggcggtagtg gcggtggggg ttccgatatt 480
 10 caactgacac aatccccag ctactcagc gccagcgtgg gggacagggg tagctttacc 540
 tgtcaagcct ctcaggatat aaataacttt ctgaactggg atcaacagaa gcctgggaag 600
 gcgcccaaac tcctgatcta tgatgcgtcc aacctgaaa ctggcgtgcc ttacgcttt 660
 15 agcggctctg gcagtggtag agacttcact ttaccatct cttcacttca gccggaggac 720
 atcgccacat attactgtca acagtacga aacttgcctt ttacttttgg aggcggcacc 780
 20 aaagttgaaa tcaaaagggc cgctgccctg gataacgaaa agagcaatgg gactataata 840
 catgttaaag gaaaacacct gtgtccatct cccctgttcc ctggaccgtc aaagccattt 900
 tgggtgctcg tggttgtcgg tggcgttctc gcctgttata gcttgctggg gacagtagcc 960
 25 ttcatatct tttgggtgag atccaaaaga agccgcctgc tccatagcga ttacatgaat 1020
 atgactccac gccgccctgg cccacaagg aaacactacc agccttacgc accacctaga 1080
 30 gatttcgctg cctatcggag caggggtgaag ttttccagat ctgcagatgc accagcgtat 1140
 cagcagggcc agaaccaact gtataacgag ctcaacctgg gacgcaggga agagtatgac 1200
 gttttggaca agcgcagagg acgggaccct gagatgggtg gcaaaccaag acgaaaaaac 1260
 35 cccagggagg gtctctataa tgagctgcag aaggataaga tggctgaagc ctattctgaa 1320
 ataggcatga aaggagagcg gagaagggga aaagggcacg acggtttgta ccagggactc 1380
 40 agcactgcta cgaaggatac ttatgacgct ctccacatgc aagccctgcc acctaggtaa 1440
 <210> 26
 <211> 479
 <212> БІЛОК
 45 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
 поліпептид
 50
 <400> 26
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 55 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
 20 25 30
 Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
 35 40 45
 60 Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

UA 128781 C2

	50					55					60					
5	Gly 65	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly 70	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ser 75	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr 80
	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys 85	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys 95
10	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala
				100					105					110		
15	Val	Tyr	Tyr	Cys	Val	Ser	Leu	Val	Tyr	Cys	Gly	Gly	Asp	Cys	Tyr	Ser
			115					120					125			
20	Gly 130	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly
							135					140				
25	Gly 145	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile 160
						150					155					
30	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg
				165						170					175	
35	Val	Ser	Phe	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Asn	Phe	Leu	Asn
				180					185					190		
40	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp
			195					200					205			
45	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly
			210				215					220				
50	Ser 225	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp 240
						230					235					
55	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Asn	Leu	Pro	Phe	Thr	Phe
					245					250					255	
60	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Leu	Asp	Asn
				260					265					270		
65	Glu	Lys	Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	His	Leu	Cys
			275					280					285			
70	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	Val
			290				295					300				
75	Val	Val	Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala
			305			310					315					320
80	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser
					325					330					335	
85	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His
				340					345					350		
90	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg
			355					360					365			
95	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln
		370					375					380				

	Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp	
	385 390 395 400	
5	Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro	
	405 410 415	
	Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp	
	420 425 430	
10	Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg	
	435 440 445	
	Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr	
15	450 455 460	
	Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg	
	465 470 475	
20	<210> 27	
	<211> 1374	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид	
	<400> 27	
30	caggtccaac tgcaagaaag cggacccgga ctggtgaagc cttctgagac acttagtctg	60
	acgtgcacgg tcagtggcgg ctccatctcc tcctattatt ggtcatggat acgacaaccc	120
	ccaggttaagg gcctggaatg gattggctat atctactatt caggaagcac gaactacaat	180
35	cccagcctga agtcccagat gacaatttca gtagatacca gtaaaaacca gttcagtctt	240
	aaactgtcaa gcgtgacagc tgccgacacc gctgtgtatt actgctctc actgggtgat	300
40	tgtggagggg attgttatag cgggttcgat tattggggac agggaaccct ggtgactgta	360
	tcttccggcg gcggcggctc aggggggtggc ggtagtggcg gtgggggttc cgatattcaa	420
	ctgacacaat cccccagctc actcagcgcc agcgtggggg acagggttag ctttacctgt	480
45	caagcctctc aggatataaa taactttctg aactggatc aacagaagcc tgggaaggcg	540
	cccaaactcc tgatctatga tgcgtccaac ctggaaactg gcgtgccttc acgctttagc	600
50	ggctctggca gtggtacaga cttcactttt accatctctt cacttcagcc ggaggacatc	660
	gccacatatt actgtcaaca gtacggaaac ttgcccttta cttttggagg cggcaccaaa	720
	gttgaaatca aaagggccgc tgccctggat aacgaaaaga gcaatgggac tataatacat	780
55	gttaaaggaa aacacctgtg tccatctccc ctgttccctg gaccgtcaaa gccattttgg	840
	gtgctcgtgg ttgtcgggtg cgttctcgcc tgttatagct tgctggtgac agtagccttc	900
60	attatctttt gggtagatc caaaagaagc cgctgctcc atagcgatta catgaatatg	960

actccacgcc gccctggccc cacaaggaaa cactaccagc cttacgcacc acctagagat 1020

ttcgctgcct atcgagcag ggtgaagttt tccagatctg cagatgcacc agcgtatcag 1080

5 cagggccaga accaactgta taacgagctc aacctgggac gcaggggaaga gtatgacgtt 1140

ttggacaagc gcagaggacg ggaccctgag atgggtggca aaccaagacg aaaaaacccc 1200

caggagggtc tctataatga gctgcagaag gataagatgg ctgaagccta ttctgaaata 1260

10 ggcatgaaag gagagcggag aaggggaaaa gggcacgacg gtttgtacca gggactcagc 1320

actgctacga aggatactta tgacgctctc cacatgcaag ccctgccacc tagg 1374

15 <210> 28
<211> 458
<212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність

20 <220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 28

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

40 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

45 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser
130 135 140

50 Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys
145 150 155 160

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu
180 185 190

60 Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

	195	200	205
	Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr		
	210	215	220
5	Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys		
	225	230	235 240
	Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly		
10		245	250 255
	Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe		
		260	265 270
15	Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val		
		275	280 285
	Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp		
	290	295	300
20	Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met		
	305	310	315 320
	Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala		
25		325	330 335
	Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg		
		340	345 350
30	Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn		
		355	360 365
	Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg		
	370	375	380
35	Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro		
	385	390	395 400
	Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala		
40		405	410 415
	Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His		
		420	425 430
45	Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp		
		435	440 445
	Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
	450	455	
50	<210> 29		
	<211> 1467		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
55	<220>		
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний		
	полінуклеотид		
60	<400> 29		
	atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttgcat tgctcctgca cgccgcacgc		

	ccgcaggtgc agctgcagga atccggaccg gggctggtga agcccagcga gactctgagt	120
5	ctcacgtgta cagtttctgg aggtagcatt agctcctact attggtcatg gataaggcag	180
	ccccccggga agggattgga atggatcggc tatatttact acagtgggag caccaattac	240
	aaccctcac tgaagtctag agttacaatc agcgttgaca cctcaaagaa tcagttcagt	300
10	ttgaaattgt ctagcgtcac agcagctgat acagccgtct attattgtgt ttctctggtc	360
	tattgcggtg gggattgtta cagtggcttt gactattggg ggcagggtag tctgggtaca	420
15	gtttcttccg gggggggagg ctctgggggc ggaggctcag gtggtggagg cagcgacatc	480
	cagttgacac agagcccgag ttcttgtcc gcctccgtcg gggatagagt gtcatttacc	540
	tgtcaggcct ctcaggatat taataacttt ctgaattggg atcagcaaaa gcccggaag	600
20	gcaccaagc tgttgattta cgacgccagt aacctggaga caggcgtgcc ctcccggttt	660
	agtggtagcg gaagcggtag ggattttacc ttactatca gctctctcca acccgaagac	720
25	attgcaacct actattgtca acaatatgga aacctgcctt ttacatttgg cggcggcacc	780
	aaggtggaga ttaagcgggc ggcagctatt gaggtgatgt atccaccgcc ttacctggat	840
	aacgaaaaga gtaacggtag catcattcac gtgaaaggta aacacctgtg tccttctccc	900
30	ctcttccccg ggccatcaaa gcccttctgg gttcttgtgg tcgtgggagg cgtgcttgct	960
	tgttattctc tgctcgttac cgtggcggtt atcatTTTTT gggttagatc caaaagaagc	1020
35	cgctgctcc atagcgatta catgaatatg actccacgcc gccctggccc cacaaggaaa	1080
	cactaccagc cttacgcacc acctagagat ttcgctgcct atcggagcag ggtgaagttt	1140
	tccagatctg cagatgcacc agcgtatcag cagggccaga accaactgta taacgagctc	1200
40	aacctgggac gcaggaaga gtatgacgtt ttggacaagc gcagaggacg ggacctgag	1260
	atgggtggca aaccaagacg aaaaaacccc caggagggtc tctataatga gctgcagaag	1320
45	gataagatgg ctgaagccta ttctgaaata ggcatgaaag gagagcggag aaggggaaaa	1380
	gggcacgacg gtttgtacca gggactcagc actgctacga aggatactta tgacgtctc	1440
	cacatgcaag ccctgccacc taggtaa	1467
50	<210> 30 <211> 488 <212> БІЛОК <213> Штучна послідовність	
55	<220> <223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид	
	<400> 30	
60	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	
	1 5 10 15	

	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	
				20					25					30			
5	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	
			35					40					45				
	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	
		50					55					60					
10	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	
	65					70					75					80	
	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	
15					85					90					95		
	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	
				100					105					110			
20	Val	Tyr	Tyr	Cys	Val	Ser	Leu	Val	Tyr	Cys	Gly	Gly	Asp	Cys	Tyr	Ser	
			115					120					125				
	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	
		130					135					140					
25	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	
	145					150					155					160	
	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	
30					165					170					175		
	Val	Ser	Phe	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Asn	Phe	Leu	Asn	
				180					185					190			
35	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	
			195					200					205				
	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	
		210					215					220					
40	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	
	225					230					235					240	
	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Asn	Leu	Pro	Phe	Thr	Phe	
45					245					250					255		
	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Ile	Glu	Val	
				260					265					270			
50	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Leu	Asp	Asn	Glu	Lys	Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	
			275					280					285				
	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	His	Leu	Cys	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	Gly	
		290					295					300					
55	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	Gly	Gly	Val	Leu	Ala	
	305					310					315					320	
	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	Val	Arg	
60					325					330					335		

	Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro	
	340 345 350	
5	Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro	
	355 360 365	
	Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala	
	370 375 380	
10	Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu	
	385 390 395 400	
	Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly	
	405 410 415	
15	Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu	
	420 425 430	
20	Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser	
	435 440 445	
	Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly	
	450 455 460	
25	Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu	
	465 470 475 480	
	His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg	
	485	
30	<210> 31 <211> 1401 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид	
40	<400> 31 caggtgcagc tgcaggaatc cggaccgggg ctggtgaagc ccagcgagac tctgagtctc	60
	acgtgtacag tttctggagg tagcattagc tcctactatt ggtcatggat aaggcagccc	120
45	cccgggaagg gattggaatg gatcggctat atttactaca gtgggagcac caattacaac	180
	ccctcactga agtctagagt tacaatcagc gttgacacct caaagaatca gttcagtttg	240
	aaattgtcta gcgtcacagc agctgataca gccgtctatt attgtgtttc tctggtctat	300
50	tgcggtgggg attgttacag tggctttgac tattgggggc aggttactct gggttacagtt	360
	tcttccgggg ggggaggctc tgggggcgga ggctcaggtg gtggaggcag cgacatccag	420
55	ttgacacaga gcccaggttc cttgtccgcc tccgtcgggg atagagtgtc atttacctgt	480
	caggcctctc aggatattaa taactttctg aattggtatc agcaaaagcc cggaaaggca	540
	cccaagctgt tgatttacga cgccagtaac ctggagacag gcgtgccctc ccggtttagt	600
60	ggtagcggaa gcggtacgga ttttaccttt actatcagct ctctccaacc cgaagacatt	660

gcaacctact attgtcaaca atatggaaac ctgcctttta catttggcgg cggcaccaag 720
 gtggagatta agcgggcggc agctattgag gtgatgtatc caccgcctta cctggataac 780
 5 gaaaagagta acggtaccat cattcacgtg aaaggtaaacc acctgtgtcc ttctccctc 840
 ttccccgggc catcaaagcc cttctgggtt cttgtggtcg tgggaggcgt gcttgcttgt 900
 10 tattctctgc tcgttaccgt ggcgtttatc attttttggg ttagatccaa aagaagccgc 960
 ctgctccata gcgattacat gaatatgact ccacgccgcc ctggccccac aaggaaacac 1020
 taccagcctt acgcaccacc tagagatttc gctgcctatc ggagcagggg gaagttttcc 1080
 15 agatctgcag atgcaccagc gtatcagcag ggccagaacc aactgtataa cgagctcaac 1140
 ctgggacgca gggaagagta tgacgttttg gacaagcgca gaggacggga ccctgagatg 1200
 20 ggtggcaaac caagacgaaa aaacccccag gagggctctct ataatgagct gcagaaggat 1260
 aagatggctg aagcctattc tgaaataggc atgaaaggag agcggagaag gggaaaaggg 1320
 cagcagcgtt tgtaccaggg actcagcact gctacgaagg atacttatga cgctctccac 1380
 25 atgcaagccc tgccacctag g 1401

<210> 32
 <211> 467
 30 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
 35 поліпептид

<400> 32
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 40 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 45 35 40 45
 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
 85 90 95
 55 Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 60 115 120 125

	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	
	130						135					140					
5	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Ser	Phe	Thr	Cys	
	145					150					155					160	
	Gln	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Asn	Phe	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	
					165					170					175		
10	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	
				180					185						190		
	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	
			195					200						205			
15	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	
		210					215					220					
	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Asn	Leu	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	
20	225					230					235					240	
	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Ile	Glu	Val	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	
					245					250					255		
25	Tyr	Leu	Asp	Asn	Glu	Lys	Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	
				260					265					270			
	Lys	His	Leu	Cys	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	
			275					280					285				
30	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	
		290					295					300					
	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	
35	305					310					315					320	
	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	
					325					330					335		
40	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	
				340					345					350			
	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	
			355					360					365				
45	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	
		370					375					380					
	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	
50	385					390					395					400	
	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	
				405						410					415		
55	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	
				420					425					430			
	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	
			435					440					445				
60	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	

	450	455	460	
	Pro Pro Arg			
	465			
5	<210> 33 <211> 1548 <212> ДНК <213> Штучна послідовність			
10	<220> <223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид			
15	<400> 33 atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60 ccgcaggtgc aattgcaaga gtccggcccc ggactcggtta aaccagtgga gacgcttagc 120 ctgacctgta ccgtctcagg gggcagcatc tcctcttatt actggagctg gatcaggcag 180 cctccaggaa aaggccttga atggattggg tacatctact actctggctc aacaaattat 240 aatccatccc tgaagtcccg cgtgactatc tctgtggaca ccagcaagaa tcagttttca 300 ctgaagttgt ctagtgttac cgcggccgac accgccgtat actactgtgt gtctcttgtg 360 tactgtggcg gcgactgcta ttccgggttc gactactggg gccaaaggac tctggtaacc 420 gtgtcctcag gcggcgggcg gtcaggagga ggcggcagtg gaggtggcgg ctccgacatc 480 cagctgacac aatcaccatc ttccctttca gcttcagtcg gggacagagt gtccttcaca 540 tgccaggcca gccaggatat caataacttc ctgaactggg accaacagaa acccggaag 600 gctccaaagc tcctgatcta tgatgcttcc aacctggaga ccggcgtgcc ctccaggttc 660 agtggttcag gatcaggcac tgactttacg ttcaccatat ccagtcttca gccgaagac 720 attgcaacct attactgcca acaatacggg aaccttcctt ttacattcgg agggcgacac 780 aaggtggaaa tcaaaagggc tgcagcattg agcaactcaa taatgtattt tagtcacttt 840 gtaccagtgt tcttgccggc taagcctact accacacccg ctccacggcc acctaccca 900 gtcctacca tcgcttcaca gcctctgtcc ctgcgccag aggcttgccg accggccgca 960 gggggcgctg ttcataccag aggactggat ttgcctgctg atatctatat ctgggcaccc 1020 ctggccggaa cctgcggcgt actcctgctg tccctgggtca tcacgctcta ttgtaatcac 1080 aggaacagat ccaaaagaag ccgcctgctc catagcgatt acatgaatat gactccacgc 1140 cgccctggcc ccacaaggaa aactaccag ccttacgcac cacctagaga tttcgctgcc 1200 tatcgagca ggggtgaagt ttccagatct gcagatgcac cagcgatatca gcagggccag 1260 aaccaactgt ataacgagct caacctggga cgcagggaag agtatgacgt tttggacaag 1320 cgcagaggac gggaccctga gatgggtggc aaaccaagac gaaaaaacc ccaggagggt 1380			

ctctataatg agctgcagaa ggataagatg gctgaagcct attctgaaat aggcataaaa 1440

ggagagcgga gaaggggaaa agggcacgac ggtttgtacc agggactcag cactgctacg 1500

5 aaggataactt atgacgctct ccacatgcaa gccctgccac ctaggtaa 1548

<210> 34
 <211> 515
 <212> БІЛОК
 10 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
 поліпептид

15 <400> 34
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

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

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
 35 40 45

25 Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr
 65 70 75 80

30 Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys
 85 90 95

35 Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
 100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Val Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser
 115 120 125

40 Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
 130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
 145 150 155 160

45 Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
 165 170 175

50 Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn
 180 185 190

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp
 195 200 205

55 Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 210 215 220

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
 225 230 235 240

60

	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Asn	Leu	Pro	Phe	Thr	Phe	
						245				250					255		
5	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Leu	Ser	Asn	
				260					265					270			
	Ser	Ile	Met	Tyr	Phe	Ser	His	Phe	Val	Pro	Val	Phe	Leu	Pro	Ala	Lys	
			275					280					285				
10	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	
		290					295					300					
	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	
	305					310					315					320	
15	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	
					325					330					335		
	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	
20				340					345					350			
	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Asn	His	Arg	Asn	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	
			355					360					365				
25	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	
		370					375					380					
	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	
	385					390					395					400	
30	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	
					405					410					415		
	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	
35				420					425					430			
	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	
			435					440					445				
40	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	
		450					455					460					
	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	
	465					470					475					480	
45	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	
					485					490					495		
	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	
50				500					505					510			
	Pro	Pro	Arg														
				515													
55	<210>	35															
	<211>	1482															
	<212>	ДНК															
	<213>	Штучна послідовність															
60	<220>																
	<223>	Опис штучної послідовності: синтетичний															

полінуклеотид

	<400> 35	
5	caggtgcaat tgcaagagtc cggccccgga ctcgttaaac ccagtgagac gcttagcctg	60
	acctgtaccg tctcaggggg cagcatctcc tcttattact ggagctggat caggcagcct	120
	ccaggaaaag gccttgaatg gattgggtac atctactact ctggctcaac aaattataat	180
10	ccatccctga agtcccgcgt gactatctct gtggacacca gcaagaatca gttttcactg	240
	aagttgtcta gtgttaccgc ggccgacacc gccgtatact actgtgtgtc tcttgtgtac	300
	tgtggcggcg actgctattc cgggttcgac tactggggcc aagggactct ggtaaccgtg	360
15	tcctcaggcg gcggcgggtc aggaggaggc ggagctggag gtggcggctc cgacatccag	420
	ctgacacaat caccatcttc cttttcagct tcagtcgggg acagagtgtc cttcacatgc	480
20	caggccagcc aggatatcaa taacttcctg aactggtacc aacagaaacc cggaaaggct	540
	ccaaagctcc tgatctatga tgcttccaac ctggagaccg gcgtgccctc caggttcagt	600
	ggttcaggat caggcactga ctttacgttc accatatcca gtcttcagcc cgaagacatt	660
25	gcaacctatt actgccaaca atacgggaac cttcccttta cattcggagg cggcaccaag	720
	gtggaaatca aaagggtgc agcattgagc aactcaataa tgtattttag tcactttgta	780
30	ccagtgttct tgccggctaa gcctactacc acaccgcctc caccggccacc taccacagct	840
	cctaccatcg cttcacagcc tctgtccctg cggccagagg cttgccgacc ggccgcaggg	900
	ggcgctgttc ataccagagg actggatttc gcctgcgata tctatatctg ggcacccctg	960
35	gccggaacct gcggcgtact cctgctgtcc ctggatcatc cgctctattg taatcacagg	1020
	aacagatcca aaagaagccg cctgctccat agcgattaca tgaatatgac tccacgccgc	1080
40	cctggcccca caaggaaaca ctaccagcct tacgcaccac ctagagattt cgctgcctat	1140
	cggagcaggg tgaagttttc cagatctgca gatgcaccag cgtatcagca gggccagaac	1200
	caactgtata acgagctcaa cctgggacgc agggaagagt atgacgtttt ggacaagcgc	1260
45	agaggacggg accctgagat ggggtggcaa ccaagacgaa aaaaccccca ggagggtctc	1320
	tataatgagc tgcagaagga taagatggct gaagcctatt ctgaaatagg catgaaagga	1380
50	gagcggagaa ggggaaaagg gcacgacggt ttgtaccagg gactcagcac tgctacgaag	1440
	gatacttatg acgctctcca catgcaagcc ctgccaccta gg	1482
	<210> 36	
55	<211> 494	
	<212> БІЛОК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
60	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид	

<400> 36
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 5 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 10 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 15 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
 85 90 95
 20 Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 25 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser
 130 135 140
 30 Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys
 145 150 155 160
 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175
 35 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu
 180 185 190
 40 Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 195 200 205
 Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220
 45 Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe
 245 250 255
 50 Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro
 260 265 270
 Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
 275 280 285
 Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
 290 295 300
 60 Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
 305 310 315 320

	Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr	
	325 330 335	
5	Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp	
	340 345 350	
	Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr	
	355 360 365	
10	Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val	
	370 375 380	
	Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn	
15	385 390 395 400	
	Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val	
	405 410 415	
20	Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg	
	420 425 430	
	Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys	
	435 440 445	
25	Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg	
	450 455 460	
	Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys	
30	465 470 475 480	
	Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg	
	485 490	
35	<210> 37	
	<211> 1440	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний	
	полінуклеотид	
	<400> 37	
45	atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttgatc tgctcctgca cgcgcacgc	60
	ccggatatcc agctcacgca atccccctca agcttgagtg cctccgtggg cgaccgggtg	120
	tccttcacat gtcaggcaag ccaagacata aataatttcc tgaattggta ccaacaaaaa	180
50	cccggcaagg ctcccaaact cctgatttat gatgcctcca atctggagac cggggtcct	240
	tctagattca gcggaagtgg cagcggcaca gactttacat ttactatctc ttctctgcaa	300
55	ccagaggaca tcgccacata ctattgccag caatacggca atctgccctt caccttcgga	360
	ggcggaacca aggtagaaat taaaaggggc ggtggaggct ccggaggggg gggctctggc	420
	ggagggggct cccaagtaca attgcaggag tcagggcctg gactcgtgaa gccttcagaa	480
60	actttgtcac tgacatgtac agtgtccggc ggaagcattt ccagttacta ttggtcctgg	540

attagacagc caccgcaaggactggaa tggattggat atatctacta ctctggatct 600

5 acaaaactata atcccagcct caaatccagg gtcactatta gtgtggatac atcaaagaat 660

cagttctcct tgaagctgag ctcaagtcact gctgccgaca ccgagtgta ctattgtgtg 720

agcctgggtct actgcggcgg agattgctac agcggtttcg attactgggg ccagggcacc 780

10 ctgggttaccg ttagttccgc ggctgctctt gataacgaga agtccaacgg tacgattatc 840

cacgttaagg gtaagcacct ttgccctagc ccgctgttcc caggccccag taagcccttt 900

15 tgggtcctcg ttgtggtagg tggggctact gcctgctact cctgctcgt cactgtcgca 960

ttcatcatct tctgggtcag atccaaaaga agccgcctgc tccatagcga ttacatgaat 1020

atgactccac gccgccctgg cccacaagg aacactacc agccttacgc accacctaga 1080

20 gatttcgctg cctatcgag caggggtgaag tttccagat ctgcagatgc accagcgtat 1140

cagcagggcc agaaccaact gtataacgag ctcaacctgg gacgcagga agagtatgac 1200

25 gttttggaca agcgcagagg acgggaccct gagatgggtg gcaaaccaag acgaaaaaac 1260

ccccaggagg gtctctataa tgagctgcag aaggataaga tggctgaagc ctattctgaa 1320

ataggcatga aaggagagcg gagaagggga aaagggcacg acggtttgta ccagggactc 1380

30 agcactgcta cgaaggatac ttatgacgct ctccacatgc aagccctgcc acctaggtaa 1440

<210> 38
<211> 458
<212> БІЛОК
35 <213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

40 <400> 38

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

45 Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe

			20					25					30		
--	--	--	----	--	--	--	--	----	--	--	--	--	----	--	--

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

			35					40				45			
--	--	--	----	--	--	--	--	----	--	--	--	----	--	--	--

50 Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

			50					55				60			
--	--	--	----	--	--	--	--	----	--	--	--	----	--	--	--

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

			65					70				75			80
--	--	--	----	--	--	--	--	----	--	--	--	----	--	--	----

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe

				85					90					95	
--	--	--	--	----	--	--	--	--	----	--	--	--	--	----	--

60 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly

								100				105			110
--	--	--	--	--	--	--	--	-----	--	--	--	-----	--	--	-----

	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	
	115							120					125				
5	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	
	130						135					140					
	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	
10	145					150					155					160	
	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	
					165					170					175		
15	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	
				180					185				190				
	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	
	195							200					205				
20	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Val	Ser	Leu	Val	Tyr	Cys	
	210						215					220					
	Gly	Gly	Asp	Cys	Tyr	Ser	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	
25	225					230					235					240	
	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Leu	Asp	Asn	Glu	Lys	Ser	Asn	Gly	
					245					250					255		
30	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	His	Leu	Cys	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	
				260					265				270				
	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	Gly	Gly	Val	
	275							280					285				
35	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	
	290						295					300					
	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	
40	305					310					315					320	
	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	
					325					330					335		
45	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	
				340					345				350				
	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	
	355							360					365				
50	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	
	370						375					380					
	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	
55	385					390					395					400	
	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	
					405					410					415		
60	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	
				420					425				430				

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
435 440 445

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455

5

<210> 39

<211> 1374

<212> ДНК

10

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

15

<400> 39

gatatccagc tcacgcaatc ccctcaagc ttgagtgcct ccgtgggcga ccgggtgtcc 60

ttcacatgtc aggcaagcca agacataaat aatttcctga attggtacca acaaaaaccc 120

20

ggcaaggctc ccaaactcct gatttatgat gcctccaatc tggagaccgg ggtcccttct 180

agattcagcg gaagtggcag cggcacagac ttacattta ctatctcttc tctgcaacca 240

25

gaggacatcg ccacatacta ttgccagcaa tacggcaatc tgcccttcac cttcggaggc 300

ggaaccaagg tagaaattaa aaggggcggt ggaggctccg gagggggggg ctctggcgga 360

gggggctccc aagtacaatt gcaggagtca gggcctggac tcgtgaagcc ttcagaaact 420

30

ttgtcactga catgtacagt gtccggcgga agcatttcca gttactattg gtccctggatt 480

agacagccac ccggcaaagg actggaatgg attggatata tctactactc tggatctaca 540

35

aactataatc ccagcctcaa atccagggtc actattagtg tggatacatc aaagaatcag 600

ttctccttga agctgagctc agtcaactgct gccgacaccg cagtgtacta ttgtgtgagc 660

ctgggtctact gcggcggaaga ttgctacagc ggtttcgatt actggggcca gggcaccctg 720

40

gttaccgtta gttccgcggc tgctcttgat aacgagaagt ccaacggtac gattatccac 780

gttaagggta agcacctttg ccctagcccg ctgttcccag gcccagtaa gcccttttgg 840

45

gtcctcgttg tggtaggtgg ggtactcgcc tgctactccc tgctcgtcac tgtcgcattc 900

atcatcttct gggtcagatc caaaagaagc cgctgctcc atagcgatta catgaatatg 960

actccacgcc gccctggccc cacaaggaaa cactaccagc cttacgcacc acctagagat 1020

50

ttcgctgcct atcggagcag ggtgaagttt tccagatctg cagatgcacc agcgtatcag 1080

cagggccaga accaactgta taacgagctc aacctgggac gcagggaaga gtatgacgtt 1140

55

ttggacaagc gcagaggacg ggaccctgag atgggtggca aaccaagacg aaaaaacccc 1200

caggagggtc tctataatga gctgcagaag gataagatgg ctgaagccta ttctgaaata 1260

ggcatgaaag gagagcggag aaggggaaaa gggcacgacg gtttgtacca gggactcagc 1320

60

actgctacga aggatactta tgacgctctc cacatgcaag ccctgccacc tagg 1374

<210> 40
 <211> 458
 <212> БІЛОК
 5 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
 поліпептид
 10
 <400> 40
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 15 Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 20 Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 25 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe
 85 90 95
 30 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
 115 120 125
 35 Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
 130 135 140
 40 Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile
 145 150 155 160
 Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr
 165 170 175
 45 Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
 180 185 190
 Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
 195 200 205
 50 Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Ser Leu Val Tyr Cys
 210 215 220
 55 Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 225 230 235 240
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly
 245 250 255
 60 Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
 260 265 270

	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	Gly	Gly	Val	
			275					280						285			
5	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	
		290					295					300					
	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	
	305					310					315				320		
10	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	
					325					330					335		
	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	
15				340					345					350			
	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	
			355					360					365				
20	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	
		370					375					380					
	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	
	385					390					395					400	
25	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	
					405					410					415		
	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	
30				420					425					430			
	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	
			435					440					445				
35	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg							
		450					455										
	<210> 41																
	<211> 1467																
40	<212> ДНК																
	<213> Штучна послідовність																
	<220>																
45	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид																
	<400> 41																
	atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttgcat tgctcctgca cgccgcacgc																60
50	ccggatatcc agctgacca gtctccatcc tctttgagtg cctccgtggg tgaccgcgtc																120
	tctttcactt gccaagccag ccaagacatc aacaactttc tgaattggta ccagcagaaa																180
	ccaggcaaag caccaaagct cctcatctac gacgcctcca acctggaaac cgggggtgcc																240
55	agcaggttta gcgggagcgg ttctggcacg gattttacgt tcaccatctc ctctctgcag																300
	cccaggagata tagctactta ttactgtcag cagtacggga atctgccatt tacttttggg																360
60	ggtggaacta aggtggaaat caaaaggggc ggcgggggaa gcgggggcgg gggctcaggt																420

	ggcggaggga gccaggtgca actccaggaa agtggcccag gattggtgaa gccagcgag	480
	accctttccc ttacttgtac tgttagcgga ggcagcataa gcagctacta ttggtcctgg	540
5	atcagacagc caccagggaa agggcttgaa tggattggct acatttacta ttccgggtcc	600
	accaactaca acccatccct caagtcccg cgtgacaattt cgtcgacac aagcaagaac	660
10	cagttctccc tgaaacttag tagcgtcact gctgcagata cagcagtgtg ctattgtgtc	720
	agccttgtct actgtggcgg cgactgctac agtggctttg attactgggg acagggcacg	780
	ctcgtgacag tgtccagcgc tgcggctatc gaggtaatgt atccgccacc gtatctggac	840
15	aacgagaagt ctaatgggac aatcattcac gtgaagggga agcacctgtg tccatcccc	900
	ctgtttccgg gtcccagtaa acccttctgg gtgcttggtg tcgttggcgg ggtgctggcc	960
20	tgctattccc tgctggtgac cgtcgcgttt attattttct gggttagatc caaaagaagc	1020
	cgcctgctcc atagcgatta catgaatatg actccacgcc gccctggccc cacaaggaaa	1080
	cactaccagc cttacgcacc acctagagat ttcgctgcct atcggagcag ggtgaagttt	1140
25	tccagatctg cagatgcacc agcgtatcag cagggccaga accaactgta taacgagctc	1200
	aacctgggac gcagggaaga gtatgacgtt ttggacaagc gcagaggacg ggaccctgag	1260
30	atgggtggca aaccaagacg aaaaaacccc caggagggtc tctataatga gctgcagaag	1320
	gataagatgg ctgaagccta ttctgaaata ggcatgaaag gagagcggag aaggggaaaa	1380
	gggcacgacg gtttgtacca gggactcagc actgctacga aggatactta tgacgctctc	1440
35	cacatgcaag ccctgccacc taggtaa	1467
	<210> 42	
	<211> 488	
	<212> БІЛОК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид	
45	<400> 42	
	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	
	1 5 10 15	
50	His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu	
	20 25 30	
	Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln	
	35 40 45	
55	Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala	
	50 55 60	
60	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro	
	65 70 75 80	

	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile
					85					90					95	
5	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr
				100					105					110		
	Gly	Asn	Leu	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			115					120					125			
10	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
		130					135					140				
	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
	145					150					155					160
15	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr
					165					170					175	
	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
20				180					185					190		
	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys
			195					200					205			
25	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu
		210					215					220				
	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Val
	225					230					235					240
30	Ser	Leu	Val	Tyr	Cys	Gly	Gly	Asp	Cys	Tyr	Ser	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp
					245					250					255	
	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Ile	Glu	Val
35				260					265					270		
	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Leu	Asp	Asn	Glu	Lys	Ser	Asn	Gly	Thr	Ile
			275					280					285			
40	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	His	Leu	Cys	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	Gly
		290					295					300				
	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	Gly	Gly	Val	Leu	Ala
	305					310					315					320
45	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	Val	Arg
					325					330					335	
	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro
50				340					345					350		
	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro
			355					360					365			
55	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala
		370					375					380				
	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu
	385					390				395						400
60	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly

UA 128781 C2

[illegible]

taccagcctt acgcaccacc tagagatttc gctgcctatc ggagcagggt gaagttttcc 1080

agatctgcag atgcaccagc gtatcagcag ggccagaacc aactgtataa cgagctcaac 1140

5 ctgggacgca gggaagagta tgacgttttg gacaagcgca gaggacggga ccctgagatg 1200

ggtggcaaac caagacgaaa aaacccccag gaggggtctct ataatgagct gcagaaggat 1260

10 aagatggctg aagcctattc tgaaataggc atgaaaggag agcggagaag gggaaaaggg 1320

cacgacgggt tgtaccaggg actcagcact gctacgaagg atacttatga cgctctccac 1380

atgcaagccc tgccacctag g 1401

15 <210> 44
<211> 467
<212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність

20 <220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 44

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

Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe
20 25 30

30 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
35 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

40 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

45 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
50 130 135 140

Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile
145 150 155 160

55 Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr
165 170 175

Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
180 185 190

60 Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val

	195					200					205					
5	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Val	Ser	Leu	Val	Tyr	Cys
	210						215					220				
	Gly	Gly	Asp	Cys	Tyr	Ser	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
	225					230					235					240
10	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Ile	Glu	Val	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro
					245					250					255	
	Tyr	Leu	Asp	Asn	Glu	Lys	Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly
				260					265					270		
15	Lys	His	Leu	Cys	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe
			275					280					285			
	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu
20		290					295					300				
	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg
	305					310					315					320
25	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro
					325					330					335	
	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala
				340					345					350		
30	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr
			355					360					365			
	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg
35		370					375					380				
	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met
	385					390					395					400
40	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu
					405					410					415	
	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys
				420					425					430		
45	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu
			435					440					445			
	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu
50		450					455					460				
	Pro	Pro	Arg													
	465															
55	<210> 45															
	<211> 1548															
	<212> ДНК															
	<213> Штучна послідовність															
60	<220>															
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид															

	<400> 45	
	atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc	60
5	ccggacattc aattgacca gtcccctagc agtctctcag caagtgtggg agataggggtg	120
	tcattcacct gtcaggcttc acaggacatc aacaacttcc tcaattggta tcagcagaag	180
	ccaggggaagg caccaaagct gctcatatat gacgcttcaa accttgaaac cggagtacct	240
10	agccgcttca gcggaagcgg atcagggact gacttcactt ttaccatctc ttactgcag	300
	cccgaagaca tcgccacata ctactgccag cagtacggaa acttgccttt tacatttggg	360
15	ggcggcacca aagtggagat taagcgaggg ggaggcggct caggaggcgg tggctccgga	420
	ggcggggggtt cccaggtcca gctccaggaa tccggcccag gtctgggttaa gcccagtga	480
	actttgtccc tcacgtgtac tgtgagcggg ggttcaatct cctcatacta ttggtcttgg	540
20	atacggcaac ctcttggaag ggcctcgag tggatcggct atatctacta tagtggctcc	600
	actaattaca acccttcct caagtccaga gtcaccattt ccgtggacac atctaagaac	660
25	cagttcagtc tgaagttgtc cagcgttaca gccgcagaca cagccgttta ttactgtgtg	720
	tctcttggtt actgcggggg agactgttat agcggcttcg attactgggg ccagggcacc	780
	ttggtcacag tctcttccgc ggccgccctc tctaacagta ttatgtactt ttctcatttt	840
30	gtacccgtgt tccttccgc taagccaact actaccccg cccacggcc gcctaccct	900
	gcaccacaa tagccagtca gcctttgagc ctgagacctg aggcttgtcg gccggctgct	960
35	gggggtgcag tgcacacacg aggtcttgat tttgcttgcg acatatacat ctgggccct	1020
	ctggccggga cctgtggggg gctgcttctg agcttgggtc tcacgctcta ttgcaaccat	1080
	cgcaacagat ccaaaagaag ccgcctgctc catagcgatt acatgaatat gactccacgc	1140
40	cgccctggcc ccacaaggaa aactaccag ccttacgcac cacctagaga tttcgtgcc	1200
	tatcggagca ggggtgaagt ttccagatct gcagatgcac cagcgtatca gcagggccag	1260
45	aaccaactgt ataacgagct caacctggga cgcaggggaag agtatgacgt tttggacaag	1320
	cgcagaggac gggaccctga gatgggtggc aaaccaagac gaaaaaaccc ccaggagggt	1380
	ctctataatg agctgcagaa ggataagatg gctgaagcct attctgaaat aggcataaaa	1440
50	ggagagcgga gaaggggaaa agggcacgac ggtttgtacc agggactcag cactgctacg	1500
	aaggatactt atgacgctct ccacatgcaa gccctgccac ctaggtaa	1548
55	<210> 46	
	<211> 515	
	<212> БІЛОК	
	<213> Штучна послідовність	
60	<220>	
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний	

поліпептид

<400> 46

5	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
	1				5					10					15	
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu
				20					25					30		
10	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Ser	Phe	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln
			35					40					45			
	Asp	Ile	Asn	Asn	Phe	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala
		50					55					60				
15	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro
	65					70					75					80
	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile
20					85					90					95	
	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr
				100					105					110		
25	Gly	Asn	Leu	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			115					120					125			
	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
		130					135					140				
30	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
	145					150					155					160
	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr
35					165					170					175	
	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
				180					185					190		
40	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys
			195					200					205			
	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu
		210					215					220				
45	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Val
	225					230					235					240
	Ser	Leu	Val	Tyr	Cys	Gly	Gly	Asp	Cys	Tyr	Ser	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp
50					245					250					255	
	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Leu	Ser	Asn
				260					265					270		
55	Ser	Ile	Met	Tyr	Phe	Ser	His	Phe	Val	Pro	Val	Phe	Leu	Pro	Ala	Lys
			275					280					285			
	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile
		290					295					300				
60	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala

	305		310		315		320										
	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	
					325					330					335		
5	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	
				340					345					350			
	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Asn	His	Arg	Asn	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	
10			355					360					365				
	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	
		370					375					380					
15	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	
	385					390					395					400	
	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	
				405					410					415			
20	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	
				420					425					430			
	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	
25			435					440					445				
	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	
		450					455					460					
30	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	
	465					470					475					480	
	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	
				485						490					495		
35	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	
				500					505					510			
	Pro	Pro	Arg														
40			515														
	<210> 47																
	<211> 1482																
	<212> ДНК																
45	<213> Штучна послідовність																
	<220>																
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид																
50	<400> 47																
	gacattcaat tgacccagtc ccctagcagt ctctcagcaa gtgtgggaga taggggtgtca																
																	60
	ttcacctgtc aggcttcaca ggacatcaac aacttcctca attggtatca gcagaagcca																
55																	120
	gggaaggcac caaagctgct catatatgac gcttcaaacc ttgaaaccgg agtacctagc																
																	180
	cgcttcagcg gaagcggatc agggactgac ttcactttta ccatctcttc actgcagccc																
																	240
60	gaagacatcg ccacatacta ctgccagcag tacggaaaact tqcctttttac atttgggggc																
																	300

	ggcaccaaag tggagattaa gcgaggggga ggcggctcag gaggcggtgg ctccggaggc	360
	gggggttccc aggtccagct ccaggaatcc ggcccaggtc tggttaagcc cagtgaact	420
5	ttgtccctca cgtgtactgt gagcgggtgt tcaatctcct catactattg gtcttggata	480
	cggcaacctc ctggaaaggg cctcgagtgg atcggctata tctactatag tggctccact	540
10	aattacaacc cttccctcaa gtccagagtc accatttccg tggacacatc taagaaccag	600
	ttcagtctga agttgtccag cgttacagcc gcagacacag ccgtttatta ctgtgtgtct	660
	cttgtttact gcgggggaga ctgttatagc ggcttcgatt actggggcca gggcaccttg	720
15	gtcacagtct cttccgcggc cgccctctct aacagtatta tgtacttttc tcattttgta	780
	cccgtgttcc ttcccgctaa gccaaactact accccggccc cacggccgcc taccctgca	840
20	cccacaatag ccagtcagcc ttgagcctg agacctgagg cttgtcggcc ggctgctggg	900
	ggtgcagtgc acacacgagg tcttgatttt gcttgcgaca tatacatctg ggcccctctg	960
	gccgggacct gtggggtgct gcttctgagc ttggatcatca cgctctattg caaccatcgc	1020
25	aacagatcca aaagaagccg cctgctccat agcgattaca tgaatatgac tccacgccgc	1080
	cctggcccca caaggaaaca ctaccagcct tacgcaccac ctagagattt cgctgcctat	1140
30	cggagcaggg tgaagttttc cagatctgca gatgcaccag cgtatcagca gggccagaac	1200
	caactgtata acgagctcaa cctgggacgc agggaagagt atgacgtttt ggacaagcgc	1260
	agaggacggg accctgagat ggggtggcaaa ccaagacgaa aaaaccccca ggagggtctc	1320
35	tataatgagc tgcagaagga taagatggct gaagcctatt ctgaaatagg catgaaagga	1380
	gagcggagaa ggggaaaagg gcacgacggt ttgtaccagg gactcagcac tgctacgaag	1440
40	gatacttatg acgctctcca catgcaagcc ctgccaccta gg	1482
	<210> 48	
	<211> 494	
	<212> БІЛОК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид	
50	<400> 48	
	Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
	1 5 10 15	
55	Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe	
	20 25 30	
	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
	35 40 45	
60	Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
	50 55 60	

	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
	65					70					75					80
5	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Asn	Leu	Pro	Phe
					85					90					95	
	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly
				100					105					110		
10	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln
			115					120					125			
	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr
15		130					135					140				
	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile
	145					150					155					160
20	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Tyr
					165					170					175	
	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile
				180					185					190		
25	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val
			195					200					205			
	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Val	Ser	Leu	Val	Tyr	Cys
30		210					215					220				
	Gly	Gly	Asp	Cys	Tyr	Ser	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
	225					230					235					240
35	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Leu	Ser	Asn	Ser	Ile	Met	Tyr	Phe
					245					250					255	
	Ser	His	Phe	Val	Pro	Val	Phe	Leu	Pro	Ala	Lys	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro
				260					265					270		
40	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu
			275					280					285			
	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His
45		290					295					300				
	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu
	305					310					315					320
50	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr
					325					330					335	
	Cys	Asn	His	Arg	Asn	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp
				340					345					350		
55	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr
			355					360					365			
	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val
60		370					375					380				

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
385 390 395 400

5 Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
405 410 415

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
420 425 430

10 Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
435 440 445

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
450 455 460

15 Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
465 470 475 480

20 Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 49
<211> 372
<212> ДНК
25 <213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

30 <400> 49
caggtacagc tgcaggaatc tgggcccgga cttgtcaagc caagtcagac actttctctt 60

35 acatgtaccg tgagcggcgg aagtataagc agtggaggct tttactggtc ttggatacgg 120

cagcacccag gcaaaggctt ggagtggatt ggatacattc atcattcagg atctacacac 180

tataatccat cccttaagtc ccgggtcacc attagcattg atacgtctaa gaatctgttc 240

40 agtctcaggc tgtcctccgt cactgctgcc gacacagccg tgtactactg cgctccttg 300

gtttactgcg gaggcgactg ttatagcggc tttgattatt gggggcaggg gaccctcgta 360

accgtgagct ct 372

45 <210> 50
<211> 124
<212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність

50 <220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

55 <400> 50
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

60 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Phe Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

5 Trp Ile Gly Tyr Ile His His Ser Gly Ser Thr His Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

10 Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp
100 105 110

15 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

20 <210> 51
<211> 9
<212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність

25 <220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

30 <400> 51
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Phe
1 5

35 <210> 52
<211> 5
<212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність

40 <220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

45 <400> 52
His His Ser Gly Ser
1 5

50 <210> 53
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність

55 <220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 53
Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

60 <210> 54
<211> 324
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
 полінуклеотид

5
 <400> 54
 gatatccagc tcactcaaag cccctctagt ctctctgcct cagtggggga tcgggtcagt 60
 tttacttgtc aagcttcaca ggatatcaac aacttcctta attggtatca gcagaagcca 120
 10 ggaaaagcac ccaagctgct catctatgat gcctcaaatt tggagacggg tgttcccagt 180
 cgattctctg ggtcagggtc cgggaccgac tttacgttta cgatctcctc tctgcagccc 240
 15 gaagacatcg ccacatacta ttgtcaacag tacggcaact tgcctttcac atttgggggc 300
 gggactaagg ttgaaatcaa gagg 324

<210> 55
 20 <211> 108
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 25 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
 поліпептид

<400> 55
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 30 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe
 20 25 30
 35 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 40 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe
 45 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

50 <210> 56
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

55 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
 пептид

<400> 56
 60 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn
 1 5 10

<210> 57
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 5 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
 пептид
 10
 <400> 57
 Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
 1 5

 15 <210> 58
 <211> 9
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

 20 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
 пептид

 <400> 58
 25 Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe Thr
 1 5

 <210> 59
 <211> 1446
 30 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
 35 полінуклеотид

 <400> 59
 atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttgcat tgctcctgca cgcgcacgc 60
 40 ccgcaggtac agctgcagga atctgggcc ggacttgtca agccaagtca gacactttct 120
 cttacatgta ccgtgagcgg cggaagtata agcagtggag gcttttactg gtcttgata 180
 cggcagcacc caggcaaagg cttggagtgg attggatata ttcattcagg aggatctaca 240
 45 cactataatc catcccttaa gtcccggtc accattagca ttgatacgtc taagaatctg 300
 ttcagtctca ggctgtctc cgtcactgct gccgacacag ccgtgtacta ctgcgcctcc 360
 50 ttggtttact gcgaggcgga ctgttatagc ggctttgatt attgggggca ggggaccctc 420
 gtaaccgtga gctctggagg ggggtggagc gggggaggag gttcaggggg gggcggtcc 480
 gatatccagc tactcaaag cccctctagt ctctctgcct cagtggggga tcgggtcagt 540
 55 tttacttgct aagcttcaca ggatatcaac aacttcctta attggatatca gcagaagcca 600
 ggaaaagcac ccaagctgct catctatgat gcctcaaatt tggagacggg tgttccagc 660
 60 cgattctctg ggtcagggtc cgggaccgac ttacgttta cgatctctc tctgcagccc 720

gaagacatcg ccacatacta ttgtcaacag tacggcaact tgcctttcac atttgggggc 780

gggactaagg ttgaaatcaa gagggccgct gcactggaca atgagaagtc caacggcacc 840

5 atcatccacg tgaagggcaa gcacctgtgc cctagtcctc tggtcccagg cccatccaaa 900

cctttttggg ttcttgttgt ggtcgggggg gtgctggcct gctattctct gctggtcacg 960

gtggccttca taattttctg ggtagatcc aaaagaagcc gcctgctcca tagcgattac 1020

10 atgaatatga ctccacgccg ccctggcccc acaaggaaac actaccagcc ttacgcacca 1080

cctagagatt tcgctgccta tcggagcagg gtgaagtttt ccagatctgc agatgcacca 1140

15 gcgtatcagc agggccagaa ccaactgtat aacgagctca acctgggacg cagggaagag 1200

tatgacgttt tggacaagcg cagaggacgg gaccctgaga tgggtggcaa accaagacga 1260

aaaaaccccc aggaggggtct ctataatgag ctgcagaagg ataagatggc tgaagcctat 1320

20 tctgaaatag gcatgaaagg agagcggaga aggggaaaag ggcacgacgg tttgtaccag 1380

ggactcagca ctgctacgaa ggatacttat gacgctctcc acatgcaagc cctgccacct 1440

25 aggtaa 1446

<210> 60

<211> 481

<212> БІЛОК

30 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: СИНТЕТИЧНИЙ
ПОЛІПЕПТИД

35 <400> 60

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45

45 Ser Ile Ser Ser Gly Gly Phe Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile His His Ser Gly Ser Thr
50 65 70 75 80

His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr
85 90 95

55 Ser Lys Asn Leu Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys
115 120 125

60 Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

	130		135		140											
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
	145					150					155					160
5	Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
					165					170					175	
10	Asp	Arg	Val	Ser	Phe	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Asn	Phe
				180					185					190		
	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
			195					200					205			
15	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
		210					215					220				
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
	225					230					235					240
20	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Asn	Leu	Pro	Phe
					245					250					255	
25	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Leu
				260					265					270		
	Asp	Asn	Glu	Lys	Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	His
			275					280					285			
30	Leu	Cys	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val
		290					295					300				
	Leu	Val	Val	Val	Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr
	305				310						315					320
35	Val	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu
					325					330					335	
40	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg
				340					345					350		
	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg
			355					360					365			
45	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln
		370					375					380				
	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu
	385					390					395					400
50	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly
					405					410					415	
	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln
				420					425					430		
55	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu
			435					440					445			
60	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr
		450					455					460				

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
465 470 475 480

5 Arg

<210> 61

<211> 1380

10 <212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

15 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 61

	caggtacagc tgcaggaatc tgggcccgga cttgtcaagc caagtcagac actttctctt	60
20	acatgtaccg tgagcggcgg aagtataagc agtggaggct tttactgggtc ttggatacgg	120
	cagcacccag gcaaaggctt ggagtggatt ggatacattc atcattcagg atctacacac	180
	tataatccat cccttaagtc ccgggtcacc attagcattg atacgtctaa gaatctgttc	240
25	agtctcaggc tgtcctccgt cactgctgcc gacacagccg tgtactactg cgccctccttg	300
	gtttactgcg gaggcgactg ttatagcggc tttgattatt gggggcaggg gaccctcgta	360
30	accgtgagct ctggaggggg tgggagcggg ggaggagggt cagggggggg cggctccgat	420
	atccagctca ctcaaagccc ctctagtctc tctgcctcag tgggggatcg ggtcagtttt	480
	acttgtcaag cttcacagga tatcaacaac ttccttaatt ggtatcagca gaagccagga	540
35	aaagcaccca agctgctcat ctatgatgcc tcaaatttg agacgggtgt tcccagtcga	600
	ttctctgggt caggggtccg gaccgacttt acgtttacga tctcctctct gcagcccgaa	660
40	gacatcgcca catactattg tcaacagtac ggcaacttgc ctttcacatt tgggggcggg	720
	actaagggtg aaatcaagag ggccgctgca ctggacaatg agaagtccaa cggcaccatc	780
	atccacgtga agggcaagca cctgtgccct agtcctctgt tcccaggccc atccaaacct	840
45	ttttgggttc ttgttggtg cgggggggtg ctggcctgct attctctgct ggtcacggtg	900
	gccttcataa ttttctgggt tagatccaaa agaagccgcc tgctccatag cgattacatg	960
50	aatatgactc cagcccggcc tggccccaca aggaaacact accagcctta cgcaccacct	1020
	agagatttcg ctgcctatcg gagcagggtg aagttttcca gatctgcaga tgcaccagcg	1080
	tatcagcagg gccagaacca actgtataac gagctcaacc tgggacgcag ggaagagtat	1140
55	gacgttttgg acaagcgcag aggacgggac cctgagatgg gtggcaaacc aagacgaaaa	1200
	aacccccagg agggctctta taatgagctg cagaaggata agatggctga agcctattct	1260
60	gaaataggca tgaaaggaga gcggagaagg ggaaaagggc acgacggttt gtaccaggga	1320

ctcagcactg ctacgaagga tacttatgac gctctccaca tgcaagccct gccacctagg 1380

<210> 62

<211> 460

5 <212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

10 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 62

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

		260		265		270	
		Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly					
		275		280		285	
5		Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile					
		290		295		300	
10		Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met					
		305		310		315	320
		Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro					
			325		330		335
15		Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe					
			340		345		350
		Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu					
			355		360		365
20		Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp					
			370		375		380
		Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys					
25			385		390		395
		Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala					
			405		410		415
30		Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys					
			420		425		430
		Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr					
			435		440		445
35		Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg					
			450		455		460
40		<210> 63					
		<211> 1473					
		<212> ДНК					
		<213> Штучна послідовність					
		<220>					
45		<223> Опис штучної послідовності: синтетичний					
		полінуклеотид					
		<400> 63					
50		atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttgatc tgctcctgca cgccgcacgc					60
		ccgcaggtgc agctgcagga aagcgggtccg ggacttgatc agccgtccca aacgctgagt					120
		ctgacgtgta ctgtctctgg tggctctatt tcttccgggg gcttttattg gtcttgatc					180
55		agacaacacc ctggcaaagg gctggagtgg atagggata ttcaccactc tgggtccact					240
		cactacaacc catcattgaa atccagagtg actatctcaa tcgacacatc caagaacctt					300
		ttcagcctga ggttgatc agttaccgcc gctgacaccg cgggtgtatta ttgcgcctct					360
60		ctcgtgtact gcggtggcga ttgttatagt ggctttgact actgggggca ggggacattg					420

	gttacggttt caagtggagg cggtgggtct ggcgggggag gtagcggagg tgggggggagc	480
5	gacatacagc ttacgcagag cccctccagc ctttcagcct ccgtggggga taggggtgtcc	540
	tttacctgcc aggttccca ggacataaac aacttcctca attggtatca gcaaaagccc	600
	gggaaagcac caaagctgct catctacgat gccagcaacc tggaaaccgg agtgccgtct	660
10	cgcttctctg gaagtggcag tgggaccgat ttcaacttta caatctcaag tttgcagcca	720
	gaagacattg caacatacta ctgtcaacag tacggcaatc tcccctttac atttgggggg	780
15	ggaactaaag tggagattaa gcgcgctgca gccattgaag ttatgtatcc gccccgtat	840
	ctggataacg agaaatctaa tggtagcata atacatgtga aggggaagca cctctgtcca	900
	tcaccgctgt tccccggccc ttcaaaacct ttctgggtac tcgttgctgt ggggtggagtt	960
20	ctggcctgct atagtctgct ggtgaccgtg gcgtttatca tcttctgggt aagatccaaa	1020
	agaagccgcc tgctccatag cgattacatg aatatgactc cacgccgcc tggccccaca	1080
25	aggaaacact accagcctta cgcaccacct agagatttcg ctgcctatcg gagcagggtg	1140
	aagttttcca gatctgcaga tgcaccagcg tatcagcagg gccagaacca actgtataac	1200
	gagctcaacc tgggacgcag ggaagagtat gacgttttg acaagcgcag aggacgggac	1260
30	cctgagatgg gtggcaaacc aagacgaaaa aacccccagg aggggtctcta taatgagctg	1320
	cagaaggata agatggctga agcctattct gaaataggca tgaaaggaga gcggagaagg	1380
35	ggaaaagggc acgacgggtt gtaccagga ctcagcactg ctacgaagga tacttatgac	1440
	gctctccaca tgcaagccct gccacctagg taa	1473
	<210> 64	
	<211> 490	
40	<212> БІЛОК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид	
	<400> 64	
	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	
50	1 5 10 15	
	His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu	
	20 25 30	
55	Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly	
	35 40 45	
	Ser Ile Ser Ser Gly Gly Phe Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro	
	50 55 60	
60	Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile His His Ser Gly Ser Thr	
	65 70 75 80	

	His	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Ile	Asp	Thr	
					85					90					95		
5	Ser	Lys	Asn	Leu	Phe	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	
				100					105					110			
	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ser	Leu	Val	Tyr	Cys	Gly	Gly	Asp	Cys	
			115					120					125				
10	Tyr	Ser	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	
		130					135					140					
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	
15	145					150					155					160	
	Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	
					165					170					175		
20	Asp	Arg	Val	Ser	Phe	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Asn	Phe	
				180					185					190			
	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
			195					200					205				
25	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
		210					215					220					
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
30	225					230					235					240	
	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Asn	Leu	Pro	Phe	
					245					250					255		
35	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Ile	
				260					265					270			
	Glu	Val	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Leu	Asp	Asn	Glu	Lys	Ser	Asn	Gly	
			275					280					285				
40	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	His	Leu	Cys	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	
		290					295					300					
	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	Gly	Gly	Val	
45	305					310					315					320	
	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	
					325					330					335		
50	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	
				340					345					350			
	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	
			355					360					365				
55	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	
		370					375					380					
	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	
60	385					390					395					400	

	Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg	
	405 410 415	
5	Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro	
	420 425 430	
	Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala	
	435 440 445	
10	Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His	
	450 455 460	
	Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp	
	465 470 475 480	
15	Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg	
	485 490	
20	<210> 65	
	<211> 1407	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид	
30	<400> 65	
	caggtgcagc tgcaggaaag cgggtccggga cttgtcaagc cgtcccaaac gctgagtctg	60
	acgtgtactg tctctgggtg ctctatttct tccgggggct tttattgggtc ttggatcaga	120
	caacaccctg gcaaagggct ggagtggata gggatatattc accactctgg gtccactcac	180
35	tacaacccat cattgaaatc cagagtgact atctcaatcg acacatccaa gaaccttttc	240
	agcctgaggt tgtcatcagt taccgccgct gacaccgcgg tgtattattg cgcctctctc	300
40	gtgtactgcg gtggcgattg ttatagtggc tttgactact gggggcaggg gacattgggt	360
	accgtttcaa gtggaggcgg tgggtctggc gggggcggta gcggaggtgg ggggagcgac	420
	atacagctta cgcagagccc ctccagcctt tcagcctccg tgggggatag ggtgtccttt	480
45	acctgccagg cttcccagga cataaacaac ttcctcaatt ggtatcagca aaagcccggg	540
	aaagcaccaa agctgctcat ctacgatgcc agcaacctgg aaaccggagt gccgtctcgc	600
50	ttctctggaa gtggcagtgg gaccgatttc actttttacaa tctcaagttt gcagccagaa	660
	gacattgcaa catactactg tcaacagtac ggcaatctcc cttttacatt tgggggggga	720
	actaaagtgg agattaagcg cgctgcagcc attgaagtta tgtatccgcc cccgtatctg	780
55	gataacgaga aatctaattg taccataata catgtgaagg ggaagcacct ctgtccatca	840
	ccgctgttcc ccggcccttc aaaacctttc tgggtactcg ttgtcgtggg tggagttctg	900
60	gcctgctata gtctgctggg gaccgtggcg tttatcatct tctgggtaag atccaaaaga	960
	agccgcctgc tccatagcga ttacatgaat atgactccac gccgcctgg cccacaagg	1020

aaacactacc agccttacgc accacctaga gatttcgctg cctatcggag caggggtgaag 1080
 ttttccagat ctgcagatgc accagcgtat cagcagggcc agaaccaact gtataacgag 1140
 5 ctcaacctgg gacgcaggga agagtatgac gttttggaca agcgagagg acgggaccct 1200
 gagatgggtg gcaaaccaag acgaaaaaac ccccaggagg gtctctataa tgagctgcag 1260
 10 aaggataaga tggctgaagc ctattctgaa ataggcatga aaggagagcg gagaagggga 1320
 aaagggcacg acggtttgta ccagggactc agcactgcta cgaaggatac ttatgacgct 1380
 ctccacatgc aagccctgcc acctagg 1407
 15
 <210> 66
 <211> 469
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність
 20
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
 поліпептид
 25
 <400> 66
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 30 20 25 30
 Gly Phe Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Ile His His Ser Gly Ser Thr His Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Leu Phe
 65 70 75 80
 40 Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp
 45 100 105 110
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 50 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr
 130 135 140
 Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Phe
 145 150 155 160
 55 Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn
 60 180 185 190

	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	
				195				200					205				
5	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	
		210					215					220					
	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Asn	Leu	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	
	225					230				235						240	
10	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Ile	Glu	Val	Met	Tyr	Pro	
					245					250					255		
	Pro	Pro	Tyr	Leu	Asp	Asn	Glu	Lys	Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Ile	His	Val	
				260					265					270			
15	Lys	Gly	Lys	His	Leu	Cys	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	
			275					280					285				
	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	
20		290					295					300					
	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	
	305					310				315						320	
25	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	
					325					330					335		
	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	
				340				345						350			
30	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	
			355					360					365				
	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	
35		370					375					380					
	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	
	385					390					395					400	
40	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	
					405					410					415		
	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	
				420					425					430			
45	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	
			435					440					445				
	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	
50		450					455					460					
	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg												
	465																
55	<210>	67															
	<211>	1554															
	<212>	ДНК															
	<213>	Штучна послідовність															
60	<220>																
	<223>	Опис штучної послідовності: синтетичний															

полінуклеотид

	<400> 67	
5	atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc	60
	ccgcaggtgc agttgcagga aagcgggcct ggccttgtga aaccaagcca gacactgagc	120
	ctgacatgca ctgtgtccgg cgggtccata tcttccgggg gtttttattg gtccctggata	180
10	cgccagcatc ccgggaaagg acttgaatgg attggatata tccaccattc cggaagcacc	240
	cactacaatc caagccttaa atcccgggtg acaatctcca tcgacacctc aaagaatctt	300
15	ttttccctgc ggttgtcttc agtaactgcc gccgataccg ctgtgtacta ctgtgccagc	360
	ctcgtctatt gcggcgagga ttgttattct ggggttcgatt attgggggtca aggcacactg	420
	gtaactgtca gcagcggagg cggcggttcc gggggcgggg gcagtggagg gggcggatct	480
20	gacattcagc ttacgcagtc cccatcttca cttagcgcca gcgttggcga tcgggtcagc	540
	ttcacgtgtc aagcaagtca ggatatcaac aactttctta actggtacca gcagaagcca	600
25	ggcaaggcac ccaagttgct gatttacgat gcttctaacc tcgagacggg agtgcctagc	660
	cgcttctccg ggagcggcag cggcacagac ttaccttta cgatttccag tctgcagcca	720
	gaggatatag caacttatta ctgtcagcag tatggcaacc tcccttttac cttcggtggt	780
30	ggcacaaagg tcgagattaa aagagccgca gcgttgtcca actccataat gtatttttct	840
	cattttgtgc ccgtctttct gcctgccaaa cctaccacca ccccgcccc acgaccacct	900
35	actccagccc ccaccatcgc ctcccagccc ctccagcctga ggccagaggc ttgtcgccct	960
	gctgcggggg gcgctgtcca taccagagga ctcgacttcg cctgcgatat ttatatatgg	1020
	gccccctcg ccggcacctg cggagtcttg ctccctgagcc ttgtgatcac gctttattgt	1080
40	aaccatcgga atagatccaa aagaagccgc ctgctccata gcgattacat gaatatgact	1140
	ccacgccgcc ctggccccac aaggaaacac taccagcctt acgcaccacc tagagatttc	1200
45	gctgcctatc ggagcagggt gaagttttcc agatctgcag atgcaccagc gtatcagcag	1260
	ggccagaacc aactgtataa cgagctcaac ctgggacgca gggaagagta tgacgttttg	1320
	gacaagcgca gaggacggga ccctgagatg ggtggcaaac caagacgaaa aaacccccag	1380
50	gagggtctct ataatgagct gcagaaggat aagatggctg aagcctattc tgaaataggc	1440
	atgaaaggag agcggagaag gggaaaaggg cacgacggtt tgtaccaggg actcagcact	1500
55	gctacgaagg atacttatga cgctctccac atgcaagccc tgccacctag gtaa	1554
	<210> 68	
	<211> 517	
	<212> БІЛОК	
60	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 68

5	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
	1				5					10					15	
	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu
				20					25					30		
10	Val	Lys	Pro	Ser	Gln	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly
			35					40					45			
	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly	Gly	Phe	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	His	Pro
15		50					55					60				
	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	His	His	Ser	Gly	Ser	Thr
	65					70				75						80
20	His	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Ile	Asp	Thr
					85					90					95	
	Ser	Lys	Asn	Leu	Phe	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp
				100					105					110		
25	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ser	Leu	Val	Tyr	Cys	Gly	Gly	Asp	Cys
			115					120					125			
	Tyr	Ser	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser
30		130					135					140				
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
	145					150					155					160
35	Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
					165					170					175	
	Asp	Arg	Val	Ser	Phe	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Asn	Phe
				180					185					190		
40	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		195						200					205			
	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
45		210					215					220				
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
	225					230					235					240
50	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Asn	Leu	Pro	Phe
					245					250					255	
	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Leu
				260					265					270		
55	Ser	Asn	Ser	Ile	Met	Tyr	Phe	Ser	His	Phe	Val	Pro	Val	Phe	Leu	Pro
			275					280					285			
	Ala	Lys	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro
60		290					295					300				

	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	
	305					310					315					320	
5	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	
					325					330					335		
	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	
				340					345					350			
10	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Asn	His	Arg	Asn	Arg	Ser	Lys	Arg	
			355					360					365				
	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	
		370					375					380					
15	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	
	385					390					395					400	
	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	
20					405					410					415		
	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	
				420					425					430			
25	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	
			435					440					445				
	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	
		450					455					460					
30	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	
	465					470					475					480	
	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	
35					485					490					495		
	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	
				500					505					510			
40	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg												
			515														
	<210> 69																
	<211> 1488																
45	<212> ДНК																
	<213> Штучна послідовність																
	<220>																
50	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид																
	<400> 69																
	caggtgcagt	tg	caggaaag	cg	ggcctggc	ctt	gtgaaac	caagccagac	actgagcctg								60
55	acatgcactg	tgtccggcgg	gtccatatct	tccgggggtt	tttattggtc	ctggatacgc											120
	cagcatcccg	ggaaaggact	tgaatggatt	ggatatatcc	accattccgg	aagcaccac											180
	tacaatccaa	gccttaaadc	ccgggtgaca	atctccatcg	acacctcaaa	gaatcttttt											240
60	tccctgcggt	tgtcttcagt	aactgccgcc	gataccgctg	tgtactactg	tgccagcctc											300

gtctattgcg gcgagattg ttattctggg ttcgattatt ggggtcaagg cacactggta 360

actgtcagca gcgaggcg cggttccggg ggcgggggca gtggaggggg cggatctgac 420

5 attcagctta cgcagtcccc atcttcaact agcgccagcg ttggcgatcg ggtcagcttc 480

acgtgtcaag caagtcagga tatcaacaac tttcttaact ggtaccagca gaagccaggc 540

10 aaggcaccca agttgctgat ttacgatgct tctaacctcg agacgggagt gcctagccgc 600

ttctccggga gcggcagcgg cacagacttt acctttacga tttccagtct gcagccagag 660

gatatagcaa cttattactg tcagcagtat ggcaacctcc cttttacctt cgggtggtggc 720

15 acaaaggtcg agattaaag agccgcagcg ttgtccaact ccataatgta tttttctcat 780

tttgtgcccg tctttctgcc tgccaaacct accaccacc cgcgccacg accacctact 840

20 ccagccccca ccatcgctc ccagcccctc agcctgaggc cagaggcttg tcgccctgct 900

gcgggggggc ctgtccatac cagaggactc gacttcgcct gcgatattta tatatgggcc 960

cccctcgccg gcacctgagg agtcttgctc ctgagccttg tgatcacgct ttattgtaac 1020

25 catcggaata gatccaaaag aagccgctg ctccatagcg attacatgaa tatgactcca 1080

cgcgccttg gcccacaag gaaacactac cagccttacg caccacctag agatttcgct 1140

30 gcctatcgga gcagggtgaa gttttccaga tctgcagatg caccagcgta tcagcagggc 1200

cagaaccaac tgtataacga gctcaacctg ggacgcaggg aagagtatga cgttttggac 1260

aagcgagag gacgggaccc tgagatgggt ggcaaaccac gacgaaaaaa cccccaggag 1320

35 ggtctctata atgagctgca gaaggataag atggctgaag cctattctga aatagggcatg 1380

aaaggagagc ggagaagggg aaaagggcac gacggtttgt accagggact cagcactgct 1440

40 acgaaggata cttatgacgc tctccacatg caagccctgc cacctagg 1488

<210> 70

<211> 496

<212> БІЛОК

45 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

50

<400> 70

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

1 5 10 15

55 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Gly Phe Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

60 Trp Ile Gly Tyr Ile His His Ser Gly Ser Thr His Tyr Asn Pro Ser

UA 128781 C2

	50					55					60					
5	Leu 65	Lys	Ser	Arg	Val	Thr 70	Ile	Ser	Ile	Asp	Thr 75	Ser	Lys	Asn	Leu	Phe 80
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser 85	Ser	Val	Thr	Ala	Ala 90	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr 95	Tyr
10	Cys	Ala	Ser	Leu 100	Val	Tyr	Cys	Gly	Gly 105	Asp	Cys	Tyr	Ser	Gly 110	Phe	Asp
	Tyr	Trp	Gly 115	Gln	Gly	Thr	Leu	Val 120	Thr	Val	Ser	Ser	Gly 125	Gly	Gly	Gly
15	Ser	Gly 130	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly 135	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp 140	Ile	Gln	Leu	Thr
	Gln 145	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu 150	Ser	Ala	Ser	Val	Gly 155	Asp	Arg	Val	Ser	Phe 160
20	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser 165	Gln	Asp	Ile	Asn	Asn 170	Phe	Leu	Asn	Trp	Tyr 175	Gln
	Gln	Lys	Pro	Gly 180	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu 185	Leu	Ile	Tyr	Asp	Ala 190	Ser	Asn
25	Leu	Glu	Thr	Gly 195	Val	Pro	Ser	Arg	Phe 200	Ser	Gly	Ser	Gly 205	Ser	Gly	Thr
	Asp	Phe 210	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser 215	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu 220	Asp	Ile	Ala	Thr
35	Tyr 225	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr 230	Gly	Asn	Leu	Pro	Phe 235	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly 240
	Thr	Lys	Val	Glu	Ile 245	Lys	Arg	Ala	Ala 250	Ala	Leu	Ser	Asn	Ser	Ile 255	Met
40	Tyr	Phe	Ser	His 260	Phe	Val	Pro	Val	Phe 265	Leu	Pro	Ala	Lys	Pro 270	Thr	Thr
	Thr	Pro	Ala 275	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr 280	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile 285	Ala	Ser	Gln
45	Pro	Leu 290	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu 295	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala 300	Ala	Gly	Gly	Ala
	Val 305	His	Thr	Arg	Gly	Leu 310	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp 315	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala 320
50	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr 325	Cys	Gly	Val	Leu	Leu 330	Leu	Ser	Leu	Val	Ile 335	Thr
	Leu	Tyr	Cys	Asn 340	His	Arg	Asn	Arg	Ser 345	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu 350	Leu	His
55	Ser	Asp	Tyr 355	Met	Asn	Met	Thr	Pro 360	Arg	Arg	Pro	Gly 365	Pro	Thr	Arg	Lys
	His 370	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro 375	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala 380	Ala	Tyr	Arg	Ser

	Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly	
	385 390 395 400	
5	Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr	
	405 410 415	
	Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys	
	420 425 430	
10	Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys	
	435 440 445	
	Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg	
15	450 455 460	
	Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala	
	465 470 475 480	
20	Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg	
	485 490 495	
	<210> 71	
	<211> 363	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний	
30	полінуклеотид	
	<400> 71	
	caggtccaac tgggtgcagtc cggagccgaa gtcaagaaac caggtgcctc cgttaaagtg	60
35	agttgcaaag tctctggata cactctgacc gagctctcta tgcactgggt cccgcaggcc	120
	cccggcaagg gattggaatg gatgggcggg ttcgaccttg aggacggaga gactatctac	180
	gctcaaaaat tccagggacg agtgactgtg accgaagaca ctagtaccga cactgcctac	240
40	atggaacttt cctctctgcg atcagaagat accgcagtgt actactgtgc tactgaatct	300
	aggggcattg gatggcccta cttcgattac tggggtcagg gaactctggt gactgtctcc	360
45	agc	363
	<210> 72	
	<211> 121	
	<212> БІЛОК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний	
55	поліпептид	
	<400> 72	
	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
	1 5 10 15	
60	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu	
	20 25 30	

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

5 Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

15 Ala Thr Glu Ser Arg Gly Ile Gly Trp Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

20 <210> 73
<211> 7
<212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність

25 <220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 73

30 Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
1 5

<210> 74
<211> 6
35 <212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
40 пептид

<400> 74
Asp Pro Glu Asp Gly Glu
1 5

45 <210> 75
<211> 12
<212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність

50 <220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

55 <400> 75
Glu Ser Arg Gly Ile Gly Trp Pro Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 76
60 <211> 324
<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
5 полінуклеотид

<400> 76
gatattcaga tgactcaatc tccttcttct ctgtccgctt ccgtgggcga tagagtgacc 60
10 attacttgta gggcgtccca gtcaatctcc agttatttga attggtatca gcagaagccc 120
gggaaagcac ctaagctgtt gatcagcggg gcttctagcc tgaagagtgg ggtaccttca 180
cggttcagcg gaagcgggaag cggaaccgat ttcaccctga ctatcagcag cctgccacct 240
15 gaggactttg caacttacta ctgccaacag tcatacagca ctccgatcac ttctggccag 300
ggcaccgggc tcgaaatcaa gcgc 324

20 <210> 77
<211> 108
<212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність

25 <220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 77
30 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
35 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
40 Ser Gly Ala Ser Ser Leu Lys Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Pro Pro
65 70 75 80
45 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105
50 <210> 78
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність

55 <220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

60 <400> 78
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1	5	10	
			<210> 79
			<211> 7
5			<212> БІЛОК
			<213> Штучна послідовність
			<220>
10			<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид
			<400> 79
			Gly Ala Ser Ser Leu Lys Ser
15			1 5
			<210> 80
			<211> 9
			<212> БІЛОК
20			<213> Штучна послідовність
			<220>
			<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид
25			<400> 80
			Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
			1 5
			<210> 81
30			<211> 1437
			<212> ДНК
			<213> Штучна послідовність
			<220>
35			<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид
			<400> 81
40			atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cggcgacgc 60
			ccgcaggtcc aactggtgca gtccggagcc gaagtcaaga aaccaggtgc ctccgttaaa 120
			gtgagttgca aagtctctgg atacactctg accgagctct ctatgactg ggtccggcag 180
45			gcccccgga agggattgga atggatgggc gggttcgatc ctgaggacgg agagactatc 240
			tacgctcaaa aattccaggg acgagtgact gtgaccgaag aactagtagc cgacactgcc 300
			tacatggaac tttcctctct gcgatcagaa gataccgcag tgtactactg tgctactgaa 360
50			tctaggggca ttggatggcc ctacttcgat tactgggggc agggaaactct ggtgactgtc 420
			tccagcgggtg gaggtggcag cggtggtggc ggaagcgggg ggggcggctc tgatattcag 480
55			atgactcaat ctcttcttc tctgtccgct tccgtgggcg atagagtgc cattacttgt 540
			agggcgtccc agtcaatctc cagttatttg aattggtatc agcagaagcc cgggaaagca 600
			cctaagctgt tgatcagcgg ggcttctagc ctgaagagtg gggtagcttc acggttcagc 660
60			ggaagcggaa gcggaaccga tttaccctg actatcagca gcctgccacc tgaggacttt 720

gcaacttact actgccaaca gtcatacagc actccgatca ctttcggcca gggcaccggg 780

ctcgaaatca agcgcgctgc tgctttggac aatgagaagt caaacggcac catcatacat 840

5 gttaaaggta aacatctgtg tccctccccg ctgttccccg gcccttccaa accgttctgg 900

gttctggtgg tggtcggagg cgtactcgct tgctatagtc tgctggtaac tgtcgccttc 960

10 atcatctttt gggtagatc caaaagaagc cgcctgctcc atagcgatta catgaatatg 1020

actccacgcc gccctggccc cacaaggaaa cactaccagc cttacgcacc acctagagat 1080

15 ttcgctgcct atcggagcag ggtgaagttt tccagatctg cagatgcacc agcgatatcag 1140

cagggccaga accaactgta taacgagctc aacctgggac gcaggggaaga gtatgacgtt 1200

ttggacaagc gcagaggacg ggaccctgag atgggtggca aaccaagacg aaaaaacccc 1260

20 caggaggggtc tctataatga gctgcagaag gataagatgg ctgaagccta ttctgaaata 1320

ggcatgaaag gagagcggag aaggggaaaa gggcacgacg gtttgtacca gggactcagc 1380

actgctacga aggatactta tgacgctctc cacatgcaag ccttgccacc taggtaa 1437

25 <210> 82
<211> 478
<212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність

30 <220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

35 <400> 82
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr
35 40 45

45 Thr Leu Thr Glu Leu Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile
65 70 75 80

50 Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Val Thr Glu Asp Thr Ser
85 90 95

Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

55 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Glu Ser Arg Gly Ile Gly Trp Pro Tyr
115 120 125

60 Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	
	145					150					155					160	
5	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	
					165					170					175		
	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	
				180					185					190			
10	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Ser	Gly	Ala	
			195					200					205				
	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	
15			210				215					220					
	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Pro	Pro	Glu	Asp	Phe	
	225					230					235					240	
20	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Ile	Thr	Phe	Gly	
					245				250						255		
	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Leu	Asp	Asn	Glu	
25				260					265					270			
	Lys	Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	His	Leu	Cys	Pro	
			275					280					285				
	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val	
30			290				295					300					
	Val	Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Phe	
	305					310					315					320	
35	Ile	Ile	Phe	Trp	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp	
					325					330					335		
	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	
40				340					345					350			
	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	
			355					360					365				
45	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	
		370					375					380					
	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	
	385					390					395					400	
50	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	
					405					410					415		
	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	
55				420					425					430			
	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	
			435					440					445				
60	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	
		450					455					460					

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 83
5 <211> 1371
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
10 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 83
15 caggtccaac tgggtgcagtc cggagccgaa gtcaagaaac caggtgcctc cgttaaagtg 60
agttgcaaag tctctggata cactctgacc gagctctcta tgcactgggt cgggcaggcc 120
cccggaagg gattggaatg gatgggcggg ttcgatcctg aggacggaga gactatctac 180
20 gctcaaaaat tccaggagac agtgactgtg accgaagaca ctagtaccga cactgcctac 240
atggaacttt cctctctgcg atcagaagat accgcagtgt actactgtgc tactgaatct 300
aggggcattg gatggcccta cttcgattac tggggtcagg gaactctggt gactgtctcc 360
25 agcggtgagg gtggcagcgg tgggtggcga agcggggggg gcggctctga tattcagatg 420
actcaatctc cttcttctct gtccgcttcc gtgggcgata gaggaccat tacttgtagg 480
30 gcgtcccagt caatctccag ttatttgaat tggatatcagc agaagcccgg gaaagcacct 540
aagctgttga tcagcggggc ttctagcctg aagagtgggg taccttcacg gttcagcgga 600
agcgggaagcg gaaccgattt caccctgact atcagcagcc tgccacctga ggactttgca 660
35 acttactact gccaacagtc atacagcact ccgatcactt tcggccaggg caccggctc 720
gaaatcaagc gcgctgctgc tttggacaat gagaagtcaa acggcaccat catacatggt 780
40 aaaggtaaac atctgtgtcc ctccccgctg ttccccggcc cttccaaacc gttctggggt 840
ctgggtggtg tcggaggcgt actcgcttgc tatagtctgc tggtaactgt cgccttcac 900
atcttttggg tgagatccaa aagaagccgc ctgctccata gcgattacat gaatatgact 960
45 ccacgccgcc ctggcccccac aaggaaacac taccagcctt acgcaccacc tagagatttc 1020
gctgcctatc ggagcagggt gaagttttcc agatctgcag atgcaccagc gtatcagcag 1080
50 ggccagaacc aactgtataa cgagctcaac ctgggacgca gggaagagta tgacgttttg 1140
gacaagcgca gaggacggga ccctgagatg ggtggcaaac caagacgaaa aaacccccag 1200
gagggtctct ataatgagct gcagaaggat aagatggctg aagcctattc tgaaataggc 1260
55 atgaaaggag agcggagaag gggaaaaggg cacgacggtt tgtaccaggg actcagcact 1320
gctacgaagg atacttatga cgctctccac atgcaagccc tgccacctag g 1371

60 <210> 84
<211> 457

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

5 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 84

10	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	1	5	10	15
	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu	20	25	30	
15	Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met	35	40	45	
	Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe	50	55	60	
20	Gln Gly Arg Val Thr Val Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr	65	70	75	80
	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	85	90	95	
25	Ala Thr Glu Ser Arg Gly Ile Gly Trp Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly	100	105	110	
30	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly	115	120	125	
	Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro	130	135	140	
35	Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg	145	150	155	160
	Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro	165	170	175	
40	Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Ser Leu Lys Ser	180	185	190	
45	Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	195	200	205	
	Leu Thr Ile Ser Ser Leu Pro Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys	210	215	220	
50	Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu	225	230	235	240
	Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr	245	250	255	
55	Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro	260	265	270	
60	Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu	275	280	285	

	Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val	
	290 300	
5	Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr	
	305 310 315 320	
	Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro	
	325 330 335	
10	Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser	
	340 345 350	
	Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu	
15	355 360 365	
	Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg	
	370 375 380	
20	Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln	
	385 390 395 400	
	Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr	
	405 410 415	
25	Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp	
	420 425 430	
	Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala	
30	435 440 445	
	Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg	
	450 455	
35	<210> 85	
	<211> 1464	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний	
	полінуклеотид	
	<400> 85	
45	atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttgcat tgctcctgca cgccgcacgc	60
	ccgcaggtgc agcttgctgca gagcggggcc gaggtgaaga agccgggggc cagcgtcaaa	120
	gtgtcctgta aggtcagcgg ttacaccctc accgagctga gcatgcactg ggtacggcag	180
50	gctcccggca aaggtcttga gtggatgggt ggatttgatc cagaagatgg agagactatc	240
	tacgcccaga agttccaggg ccgggtcacc gtaacagaag acacctcaac tgacaccgct	300
55	tacatggagc tgagttcact gcgggtccgag gacacggccg tgtattattg tgccaccgag	360
	agccgcggaa tcggatggcc ttacttcgac tactggggac agggtagact tgttacagta	420
	tcatccgggg gtggcggctc tgggtggggg ggctccggag ggggtggatc agatatccaa	480
60	atgactcaaa gtccaagttc cctgtctgcc tcagtcggag atagagtcac cataacctgc	540

	agggcaagtc agtccatctc ctccatctg aactgggtacc aacagaaacc tggaaaggcg	600
5	cctaagctcc tgatctccgg agcctcatct ttgaaatccg gtgtcccatc tcgcttcagt	660
	ggctctggaa gcggtacaga ttttactttg accattagca gcctcccacc ggaagacttt	720
	gctacatatt actgccagca gtcttactca accccaatca ctttcgggca aggcaccaga	780
10	ctcgaaataa aaagagcagc tgctatcgag gttatgtacc caccgccgta cttggataac	840
	gaaaaaagca atgggaccat cattcatgtg aagggttaagc acctttgccc tagcccactg	900
15	tttcttgccc cgagtaaacc cttttgggta cttgtgggtc tcggcggcgt gctggcctgc	960
	tactcactcc tggttaccgt cgcattcatc atcttttggg tgagatccaa aagaagccgc	1020
	ctgctccata gcgattacat gaatatgact ccacgccgcc ctggccccac aaggaaacac	1080
20	taccagcctt acgcaccacc tagagatttc gctgcctatc ggagcagggt gaagttttcc	1140
	agatctgcag atgcaccagc gtatcagcag ggccagaacc aactgtataa cgagctcaac	1200
25	ctgggacgca gggaagagta tgacgttttg gacaagcgca gaggacggga ccctgagatg	1260
	ggtggcaaac caagacgaaa aaacccccag gaggggtctct ataatgagct gcagaaggat	1320
	aagatggctg aagcctattc tgaaataggc atgaaaggag agcggagaag gggaaaaggg	1380
30	cacgacggtt tgtaccaggg actcagcact gctacgaagg atacttatga cgctctccac	1440
	atgcaagccc tgccacctag gtaa	1464
35	<210> 86	
	<211> 487	
	<212> БІЛОК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид	
45	<400> 86	
	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	
	1 5 10 15	
	His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val	
	20 25 30	
50	Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr	
	35 40 45	
	Thr Leu Thr Glu Leu Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys	
	50 55 60	
55	Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile	
	65 70 75 80	
60	Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Val Thr Glu Asp Thr Ser	
	85 90 95	

	Thr	Asp	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	
				100					105					110			
5	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Glu	Ser	Arg	Gly	Ile	Gly	Trp	Pro	Tyr	
			115					120					125				
	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	
		130					135					140					
10	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	
	145					150					155					160	
	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	
					165					170					175		
15	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	
				180					185					190			
	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Ser	Gly	Ala	
20			195					200					205				
	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	
		210					215					220					
25	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Pro	Pro	Glu	Asp	Phe	
	225					230					235					240	
	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Ile	Thr	Phe	Gly	
					245					250					255		
30	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Ile	Glu	Val	Met	
				260					265					270			
	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Leu	Asp	Asn	Glu	Lys	Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Ile	
35			275					280					285				
	His	Val	Lys	Gly	Lys	His	Leu	Cys	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	Gly	Pro	
		290					295					300					
40	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Cys	
	305					310					315					320	
	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	Val	Arg	Ser	
					325					330					335		
45	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	
				340					345					350			
	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	
50			355					360					365				
	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	
		370					375					380					
55	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	
	385					390					395					400	
	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	
					405					410					415		
60	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	

	420	425	430
	Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu		
	435	440	445
5	Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu		
	450	455	460
10	Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His		
	465	470	475 480
	Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
	485		
15	<210> 87		
	<211> 1398		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
20	<220>		
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний		
	полінуклеотид		
	<400> 87		
25	caggtgcagc ttgtgcagag cggggccgag gtgaagaagc ccggggccag cgtcaaagtg		60
	tcctgtaagg tcagcgggta caccctcacc gagctgagca tgcactgggt acggcaggct		120
	cccggcaaaag gtcttgagtg gatgggtgga tttgatccag aagatggaga gactatctac		180
30	gcccagaagt tccagggccg ggtcaccgta acagaagaca cctcaactga caccgcttac		240
	atggagctga gttcactgcg gtccgaggac acggccgtgt attattgtgc caccgagagc		300
35	cgcggaatcg gatggcctta cttcgactac tggggacagg gtacacttgt tacagtatca		360
	tccgggggtg gcggtctctg tgggggcggc tccggagggg gtggatcaga tatccaaatg		420
	actcaaagtc caagtccct gtctgcctca gtcggagata gagtcacat aacctgcagg		480
40	gcaagtcaagt ccatctctc ctatctgaac tggtagaac agaaacctgg aaaggcgcct		540
	aagctcctga tctccggagc ctcatctttg aaatccggtg tcccatctcg cttcagtggc		600
45	tctggaagcg gtacagattt tactttgacc attagcagcc tcccaccgga agactttgct		660
	acatattact gccagcagtc ttactcaacc ccaatcacct tcgggcaagg caccagactc		720
	gaaataaaaa gagcagctgc tatcgagggt atgtaccac cgccgtactt ggataacgaa		780
50	aaaagcaatg ggaccatcat tcatgtgaag ggtaagcacc ttgtccctag cccactgttt		840
	cctggcccga gtaaaccctt ttgggtactt gtggtcgtcg gcggcgtgct ggcttgctac		900
55	tcactcctgg ttaccgtcgc attcatcatc ttttggtgga gatccaaaag aagccgcctg		960
	ctccatagcg attacatgaa tatgactcca cgccgcctg gcccacaag gaaacactac		1020
	cagccttacg caccacctag agatttcgct gcctatcgga gcagggtgaa gttttccaga		1080
60	tctgcagatg caccagcgta tcagcagggc cagaaccaac tgtataacga gctcaacctg		1140

ggacgcaggg aagagtatga cgttttggac aagcgcagag gacgggaccc tgagatgggt 1200

5 ggcaaacc aa gacgaaaaaa cccccaggag ggtctctata atgagctgca gaaggataag 1260

atggctgaag cctattctga aataggcatg aaaggagagc ggagaagggg aaaagggcac 1320

gacggtttgt accagggact cagcactgct acgaaggata cttatgacgc tctccacatg 1380

10 caagccctgc cacctagg 1398

<210> 88

<211> 466

<212> БІЛОК

15 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

20 <400> 88

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

1 5 10 15

25 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu

20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

30 Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

35 65 70 75 80

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

85 90 95

40 Ala Thr Glu Ser Arg Gly Ile Gly Trp Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

45 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg

50 145 150 155 160

Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

165 170 175

55 Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Ser Leu Lys Ser

180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

195 200 205

60 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Pro Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

	210		215		220												
	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Ile	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	
	225					230					235					240	
5	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Ile	Glu	Val	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	
					245					250					255		
10	Leu	Asp	Asn	Glu	Lys	Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	
				260					265					270			
	His	Leu	Cys	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	
			275					280					285				
15	Val	Leu	Val	Val	Val	Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	
		290					295					300					
	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	
	305					310					315					320	
20	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	
					325					330					335		
	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	
25				340					345					350			
	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	
			355					360					365				
30	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	
		370					375					380					
	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	
	385					390					395				400		
35	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	
					405					410					415		
	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	
40				420					425					430			
	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	
		435						440					445				
45	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	
	450						455					460					
	Pro	Arg															
	465																
50	<210>	89															
	<211>	1545															
	<212>	ДНК															
	<213>	Штучна послідовність															
55	<220>																
	<223>	Опис штучної послідовності: синтетичний															
		полінуклеотид															
60	<400>	89															
	atggcactcc	ccgtaactgc	tctgctgctg	ccgttgcat	tgctcctgca	cgccgcacgc											

	ccgcaggtgc agttggtgca aagcggcgca gaagttaaga aacctggggc gtcagttaag	120
5	gtgtcttgca aagtatctgg ctataccctc actgagctgt ccatgcattg ggtaaggcag	180
	gctcctggaa aggggctcga atggatggga ggatttgacc ctgaagacgg agagaccatc	240
	tacgcccaga aattccaggg tagagtaaca gtgactgagg aactagcac tgacacagcg	300
10	tacatggagc tgagttctct gagaagtgag gacacagccg ttactactg cgctaccgag	360
	tccagaggta ttggctggcc atacttcgac tattggggtc agggcaccct gggtacagtg	420
15	agttcaggag gcgggggctc tggggggggc ggttcaggag gggggggctc agatatacag	480
	atgacgcaga gtccatcaag tctctcagcc agcgtgggag atcgctgac tattacttgc	540
	cgcgccagcc agagtattag ctctatctg aattggtacc agcaaaagcc cggaaggcc	600
20	cctaagcttc tgatttctgg cgctctctt ttgaagtcag gtgtgccaag cagatttagc	660
	gggtctggaa gtggcactga ctttacctt actatctcca gcctgcccc agaggatttt	720
25	gccacatatt actgtcagca aagctactct actccaatca ctttcggcca gggcacaaga	780
	ttggagatta agagggtgc cgcactttca aattccatca tgtatttcag ccattttgtg	840
	cctgtttttc ttccggccaa acctacaacc actcccgccc cagcccacc tactcccgcc	900
30	cctaccattg cctcccagcc tctgtctctt agacctgagg cttgtagacc tgctgccggc	960
	ggagccgtgc aactcgcgg tctggacttc gcctgcgaca tctatatctg ggccctctg	1020
35	gccggcacct gcggcgcttct cttctctca ctcgtaatca cactctattg caatcacagg	1080
	aacagatcca aaagaagccg cctgctccat agcgattaca tgaatatgac tccacgccgc	1140
	cctggcccca caaggaaaca ctaccagcct tacgcaccac ctagagattt cgctgcctat	1200
40	cggagcaggg tgaagttttc cagatctgca gatgcaccag cgtatcagca gggccagaac	1260
	caactgtata acgagctcaa cctgggacgc agggaagagt atgacgtttt ggacaagcgc	1320
45	agaggacggg accctgagat ggggtggcaaa ccaagacgaa aaaaccccca ggagggtctc	1380
	tataatgagc tgcagaagga taagatggct gaagcctatt ctgaaatagg catgaaagga	1440
	gagcggagaa ggggaaaagg gcacgacggt ttgtaccagg gactcagcac tgctacgaag	1500
50	gatacttatg acgctctcca catgcaagcc ctgccaccta ggtaa	1545
	<210> 90	
	<211> 514	
	<212> БІЛОК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид	
60	<400> 90	

	Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	
	1				5					10					15		
5	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	
				20					25					30			
	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Val	Ser	Gly	Tyr	
			35					40					45				
10	Thr	Leu	Thr	Glu	Leu	Ser	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	
		50					55					60					
	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Gly	Phe	Asp	Pro	Glu	Asp	Gly	Glu	Thr	Ile	
	65					70					75					80	
15	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Val	Thr	Glu	Asp	Thr	Ser	
					85					90					95		
	Thr	Asp	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	
20				100					105					110			
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Glu	Ser	Arg	Gly	Ile	Gly	Trp	Pro	Tyr	
			115					120					125				
25	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	
		130					135					140					
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	
	145				150						155					160	
30	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	
					165					170					175		
	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	
35				180					185					190			
	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Ser	Gly	Ala	
			195					200					205				
40	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	
		210					215					220					
	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Pro	Pro	Glu	Asp	Phe	
	225					230					235					240	
45	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Ile	Thr	Phe	Gly	
					245					250					255		
	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Leu	Ser	Asn	Ser	
50				260					265					270			
	Ile	Met	Tyr	Phe	Ser	His	Phe	Val	Pro	Val	Phe	Leu	Pro	Ala	Lys	Pro	
		275						280					285				
55	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	
		290					295					300					
	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	
	305					310					315					320	
60	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	

UA 128781 C2

325 330 335

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Ser Leu Val
340 345 350

Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu
355 360 365

Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr
370 375 380

Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr
385 390 395 400

Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
405 410 415

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
420 425 430

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
435 440 445

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
450 455 460

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
465 470 475 480

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
485 490 495

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
500 505 510

Pro Arg

<210> 91
<211> 1479
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 91
cagggtgcagt tggctgcaaag cggcgacaga gttaagaaac ctggggcgct agttaaggct 60
tcttgcaaac tatctggcta taccctcact gagctgtcca tgcatagggt aaggcaggct 120
cctggaaaag ggctcgaatg gatgggagga tttagacctg aagacggaga gaccatctac 180
gccagaaat tccagggtag agtaacagt actgaggaca ctagcactga cacagcgtac 240
atggagctga gttctctgag aagtgaggac acagccgttt actactgcmc taccgagtcc 300
agaggatttg gctggccata ctcgactat tggggtcagg gcacccttgt tacagtgagt 360
tcaggaggcg qgggctctgg qgggggcggt tcqgagqqg qqgqctcaga tatacacgat 420

	acgcagagtc catcaagtct ctccagccagc gtgggagatc gcgtgactat tacttgccgc	480
5	gccagccaga gtattagctc ctatctgaat tggtagccagc aaaagcccgg gaaggcccct	540
	aagcttctga tttctggcgc ctctcttttg aagtcagggtg tgccaagcag atttagcggg	600
	tctggaagtg gcactgactt tacacttact atctccagcc tgccccaga ggattttgcc	660
10	acatattact gtcagcaaag ctactctact ccaatcactt tcggccaggg cacaagattg	720
	gagattaaga gggctgccgc actttcaaat tccatcatgt atttcagcca ttttgtgcct	780
15	gtttttcttc cggccaaacc tacaaccact cccgcccac gccacctac tcccgcct	840
	accattgcct cccagcctct gtctcttaga cctgaggctt gtagacctgc tgccggcgga	900
	gccgtgcaca ctgcggtct ggacttcgcc tgcgacatct atatctgggc ccctctggcc	960
20	ggcacctgcg gcgttctcct tctctcactc gtaatcacac tctattgcaa tcacaggaac	1020
	agatccaaaa gaagccgcct gctccatagc gattacatga atatgactcc acgccgcct	1080
25	ggccccacaa ggaaacacta ccagccttac gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg	1140
	agcaggggtga agttttccag atctgcagat gcaccagcgt atcagcaggg ccagaaccaa	1200
	ctgtataacg agctcaacct gggacgcagg gaagagtatg acgttttgga caagcgcaga	1260
30	ggacgggacc ctgagatggg tggcaaacca agacgaaaaa acccccagga gggctctctat	1320
	aatgagctgc agaaggataa gatggctgaa gcctattctg aaataggcat gaaaggagag	1380
35	cggagaaggg gaaaagggca cgacggtttg taccagggac tcagcactgc tacgaaggat	1440
	acttatgacg ctctccacat gcaagccctg ccacctagg	1479
	<210> 92	
	<211> 493	
40	<212> БІЛОК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид	
	<400> 92	
	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
50	1 5 10 15	
	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu	
	20 25 30	
55	Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met	
	35 40 45	
	Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe	
	50 55 60	
60	Gln Gly Arg Val Thr Val Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr	
	65 70 75 80	

	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
					85					90					95		
5	Ala	Thr	Glu	Ser	Arg	Gly	Ile	Gly	Trp	Pro	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	
				100					105					110			
	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
			115						120				125				
10	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	
		130					135					140					
	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	
15	145					150					155					160	
	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	
					165					170					175		
20	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Ser	Gly	Ala	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	
				180					185					190			
	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	
			195					200					205				
25	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Pro	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	
		210					215					220					
	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Ile	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	
30	225					230					235					240	
	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Leu	Ser	Asn	Ser	Ile	Met	Tyr	Phe	Ser	
					245					250					255		
35	His	Phe	Val	Pro	Val	Phe	Leu	Pro	Ala	Lys	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	
				260					265					270			
	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	
			275					280					285				
40	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	
		290					295					300					
	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	
45	305					310					315					320	
	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	
					325					330					335		
50	Asn	His	Arg	Asn	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	
				340					345					350			
	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	
			355					360					365				
55	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	
		370					375					380					
	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	
60	385					390					395					400	

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
405 410 415

5 Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
420 425 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
435 440 445

10 Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
465 470 475 480

15 Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 93
20 <211> 351
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
25 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

<400> 93
30 caggtccagt tggtcgaaag tggcgggtggt gtagtgcagc cgggccgcag tttgaggctt 60
tcctgtgcgg cttcaggctt tactttttcc agctatggaa tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggaag gacttgagt ggtggccgtc atttcttatg acggatcaga taagtactac 180
35 gtggacagcg tcaagggcag attcaccatc tctagggaca acagtaaaaa tagactctac 240
ctccagatga atagcctcag agctgaagac acggccgtct actattgtgc tcgggagcgg 300
tatagtggca gagactactg ggggcagggc acactcggtta cagtgagtag c 351

40 <210> 94
<211> 117
<212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність

45 <220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

50 <400> 94
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

55 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

60 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

10 Val Thr Val Ser Ser
 115

15 <210> 95
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

20 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

25 <400> 95
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

30 <210> 96
 <211> 6
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

35 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

40 <400> 96
 Ser Tyr Asp Gly Ser Asp
 1 5

45 <210> 97
 <211> 8
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

50 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

55 <400> 97
 Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr
 1 5

60 <210> 98
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 98
gagattgtta tgaccagag tcctgcgacc ctctcagtca gccccgggga gcgcgcaact 60
5 ttgtcttgca gagctagtca gtccgtgtcc tctcttctga catggtacca gcaaaagccc 120
gggcaggctc cgcgccctttt gatctttggg gcttcaacaa gagccactgg gattcccgca 180
cgattctctg gctccgggag cggtactggt ttcaccctga cgattagcag tctccagagc 240
10 gaggacttcg ccgtatacta ctgccagcag tacgatacgt ggccattcac ttttggacca 300
gggactaaag tggatttttaa gcgc 324

<210> 99
15 <211> 108
<212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність

<220>
20 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 99
25 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu
20 25 30
30 Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
35 Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
40 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Trp Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys Arg
100 105

45 <210> 100
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність

50 <220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
пептид

<400> 100
55 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu Leu Thr
1 5 10

<210> 101
60 <211> 7
<212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

5 <400> 101
 Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
 1 5

10 <210> 102
 <211> 9
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

15 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

20 <400> 102
 Gln Gln Tyr Asp Thr Trp Pro Phe Thr
 1 5

25 <210> 103
 <211> 1425
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

30 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид

<400> 103
 atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttgccat tgctcctgca cgccgcacgc 60

35 ccgcaggtcc agttggtcga aagtggcggg ggtgtagtgc agccggggccg cagtttgagg 120

ctttcctgtg cggcttcagg ctttactttt tccagctatg gaatgcactg ggtgcggcag 180

40 gcccccgga aaggacttga gtgggtggcc gtcatttctt atgacggatc agataagtac 240

tacgtggaca gcgtaaggc cagattcacc atctctaggg acaacagtaa aaatagactc 300

tacctccaga tgaatagcct cagagctgaa gacacggccg tctactattg tgctcgggag 360

45 cggatatagtg gcagagacta ctggggggcag ggcacactcg ttacagtgag tagcggcgga 420

ggaggggagtg ggggcgggtg ctccgggtga ggaggttctg agattgttat gaccagagt 480

50 cctgcgaccc tctcagtcag ccccggggag cgcgcaactt tgtcttgag agctagtcag 540

tccgtgtcct ctcttctgac atggtaccag caaaagcccg ggcaggctcc ggccttttg 600

atctttgggg cttcaacaag agccactggg attcccgcac gattctctgg ctccgggagc 660

55 ggtactgggt tcaccctgac gattagcagt ctccagagcg aggacttcgc cgtatactac 720

tgccagcagt acgatactg gccattcact tttggaccag ggactaaagt ggattttaag 780

cgcgccgccc ctctcgataa cgaaggtca aatggcacca taatccacgt caaaggcaag 840

60 cacctgtgcc cttccccgct cttccccgga ccagtaaac cttttgggt gctgggtgtt 900

gtggggggcg tgctggcctg ctatagcctt ttggtcactg tagccttcat tatttttttg 960

gtcagatcca aaagaagccg cctgctccat agcgattaca tgaatatgac tccacgccgc 1020

5 cctggcccca caaggaaaca ctaccagcct tacgcaccac ctagagattt cgctgcctat 1080

cggagcaggg tgaagttttc cagatctgca gatgcaccag cgtatcagca gggccagaac 1140

10 caactgtata acgagctcaa cctgggacgc agggaagagt atgacgtttt ggacaagcgc 1200

agaggacggg accctgagat ggggtggcaaa ccaagacgaa aaaaccccca ggagggtctc 1260

tataatgagc tgcagaagga taagatggct gaagcctatt ctgaaatagg catgaaagga 1320

15 gagcggagaa ggggaaaagg gcacgacggt ttgtaccagg gactcagcac tgctacgaag 1380

gatacttatg acgctctcca catgcaagcc ctgccaccta ggtaa 1425

20 <210> 104
<211> 474
<212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність

25 <220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 104

30 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

35 Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

40 Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr
65 70 75 80

45 Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

50 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
55 130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser
145 150 155 160

60 Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
165 170 175

	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Leu	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	
				180					185					190			
5	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Phe	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	
			195				200						205				
	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gly	Phe	
		210					215					220					
10	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	
	225					230					235					240	
	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asp	Thr	Trp	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	
15					245					250					255		
	Val	Asp	Phe	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Leu	Asp	Asn	Glu	Lys	Ser	Asn	Gly	
				260					265					270			
20	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	His	Leu	Cys	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	
			275					280					285				
	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	Gly	Gly	Val	
		290					295					300					
25	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	
	305					310					315					320	
	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	
30					325					330					335		
	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	
				340					345					350			
35	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	
			355					360					365				
	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	
		370					375					380					
40	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	
	385					390					395					400	
	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	
45					405					410					415		
	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	
				420					425					430			
50	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	
			435					440					445				
	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	
		450					455					460					
55	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg							
	465					470											
	<210>	105															
60	<211>	1359															
	<212>	ДНК															

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетичний

5 полінуклеотид

<400> 105

	caggtccagt tggtcgaaag tggcgggtggt gtagtgcagc cgggccgcag tttgaggctt	60
10	tcctgtgcgg cttcaggctt tactttttcc agctatggaa tgcactgggt gcggcaggcc	120
	cccggcaaaag gacttgagtg ggtggccgtc atttcttatg acggatcaga taagtactac	180
	gtggacagcg tcaagggcag attcaccatc tctagggaca acagtaaaaa tagactctac	240
15	ctccagatga atagcctcag agctgaagac acggccgtct actattgtgc tcgggagcgg	300
	tatagtggca gagactactg ggggcagggc aactcgtta cagtgagtag cggcggagga	360
20	gggagtgggg gcggtggctc cggtgaggga ggttctgaga ttgttatgac ccagagtcct	420
	gcgaccctct cagtcagccc cggggagcgc gcaactttgt cttgcagagc tagtcagtcc	480
	gtgtcctctc ttctgacatg gtaccagcaa aagcccgggc aggctccgcg ccttttgatc	540
25	tttggggctt caacaagagc cactgggatt cccgcacgat tctctggctc cgggagcgg	600
	actggtttca ccctgacgat tagcagtctc cagagcgagg acttcgccgt atactactgc	660
30	cagcagtagc atacgtggcc attcactttt ggaccaggga ctaaagtgga ttttaagcgc	720
	gccgccgctc tcgataacga aaagtcaaat ggcaccataa tccacgtcaa aggcaagcac	780
	ctgtgccctt ccccgtctt ccccgaccc agtaaaccat tttgggtgct ggttgttgtg	840
35	gggggcgtgc tggcctgcta tagccttttg gtcactgtag ccttcattat tttttgggtc	900
	agatccaaaa gaagccgcct gctccatagc gattacatga atatgactcc acgccgccct	960
40	ggccccacaa ggaaacacta ccagccttac gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg	1020
	agcagggatga agttttccag atctgcagat gcaccagcgt atcagcaggg ccagaaccaa	1080
	ctgtataacg agctcaacct gggacgcagg gaagagtatg acgttttgga caagcgcaga	1140
45	ggacgggacc ctgagatggg tggcaaacca agacgaaaaa acccccagga gggctctctat	1200
	aatgagctgc agaaggataa gatggctgaa gcctattctg aaataggcat gaaaggagag	1260
50	cggagaaggg gaaaagggca cgacggtttg taccagggac tcagcactgc tacgaaggat	1320
	acttatgacg ctctccacat gcaagccctg ccacctagg	1359

<210> 106

55 <211> 453

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

60 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
поліпептид

<400> 106
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 5 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 10 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 15 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 20 Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 25 Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 130 135 140
 30 Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160
 Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 165 170 175
 35 Arg Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala
 180 185 190
 40 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp
 210 215 220
 45 Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys Arg
 225 230 235 240
 Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val
 245 250 255
 50 Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys
 260 265 270
 55 Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser
 275 280 285
 Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg
 290 295 300
 60 Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro
 305 310 315 320

	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	
					325					330					335		
5	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	
				340					345					350			
	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	
			355					360					365				
10	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	
			370				375					380					
	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	
15	385					390				395						400	
	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	
				405					410						415		
20	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	
				420				425						430			
	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	
			435				440						445				
25	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg												
			450														
	<210>	107															
30	<211>	1452															
	<212>	ДНК															
	<213>	Штучна послідовність															
	<220>																
35	<223>	Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид															
	<400>	107															
40	atggcactcc	ccgtaactgc	tctgctgctg	ccgttggcat	tgctcctgca	cgccgcacgc										60	
	ccgcaggtgc	agctcgtgga	gtctggcggc	ggcgtggtcc	agcccgcccg	gtccctgcgc										120	
	ctgtcctgcg	ccgccagcgg	gtttactttt	tcctcctacg	gcatgcactg	ggtgcgccag										180	
45	gctcccggca	agggcctcga	gtgggtcgcc	gtgatctcat	acgatgggtc	agacaaatac										240	
	tatgtcgatt	ctgttaaagg	gcggtttacc	atttcaagag	ataactctaa	gaataggctg										300	
	tatttgcaga	tgaacagcct	gagggctgaa	gataccgcag	tgtactattg	cgctagggag										360	
50	cggtatagtg	gccgcgatta	ctggggacag	ggtacactgg	tgaccgtgag	ctctgggggt										420	
	ggcggaagcg	gggggtggcg	aagcggcgga	gggggtagtg	aaattgtgat	gacccagtct										480	
55	ccggctacac	tttcagtctc	ccctggggag	agagctacac	tgtcatgcag	agcgtcccag										540	
	tccgtctctt	ctctccttac	ctggtatcag	cagaagcccg	gccaggctcc	tcgactgctg										600	
	atcttcggtg	cctccacaag	ggcgaccggg	attccagccc	gcttctcagg	ttctggggagc										660	
60	ggaactgggt	tcactttgac	aatcagttca	ctgcagtcag	aggatttcgc	cgtgtactac										720	

	tgccagcaat acgacacatg gccattcact ttcggacccg gtaccaaagt cgatttcaag	780
5	agagccgcgg ccatcgaggt tatgtaccca ccaccatata tggacaatga aaaaagcaat	840
	ggaaccatta tccatgtgaa gggtaaacac ctctgcccta gccactttt ccttgGCCCA	900
	tcaaagccct tctgggtctt ggtggtcgtg ggggggtgtgc tggcctgtta cagccttctg	960
10	gtgacggttg ctttcattat cttctgggtt agatccaaaa gaagccgcct gctccatagc	1020
	gattacatga atatgactcc acgccgccct ggccccacaa ggaaacacta ccagccttac	1080
15	gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg agcaggggtga agttttccag atctgcagat	1140
	gcaccagcgt atcagcaggg ccagaaccaa ctgtataacg agctcaacct gggacgcagg	1200
	gaagagtatg acgttttTGA caagcgcaga ggacgggacc ctgagatggg tggcaaacca	1260
20	agacgaaaaa acccccagga gggctcttat aatgagctgc agaaggataa gatggctgaa	1320
	gcctattctg aaataggcat gaaaggagag cggagaaggg gaaaagggca cgacggtttg	1380
	taccagggac tcagcactgc tacgaaggat acttatgacg ctctccacat gcaagccctg	1440
25	ccacctaggt aa	1452
	<210> 108	
	<211> 483	
30	<212> БІЛОК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид	
	<400> 108	
40	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	
	1 5 10 15	
	His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val	
	20 25 30	
45	Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe	
	35 40 45	
	Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys	
	50 55 60	
50	Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr	
	65 70 75 80	
	Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser	
55	85 90 95	
	Lys Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr	
	100 105 110	
60	Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp	
	115 120 125	

	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
	130						135					140					
5	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	
	145				150					155						160	
	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	
					165					170					175		
10	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Leu	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	
				180					185					190			
	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Phe	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	
			195				200						205				
15	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gly	Phe	
	210						215						220				
	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	
20	225				230						235					240	
	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asp	Thr	Trp	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	
					245					250					255		
25	Val	Asp	Phe	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Ile	Glu	Val	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	
				260					265					270			
	Tyr	Leu	Asp	Asn	Glu	Lys	Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	
			275					280					285				
30	Lys	His	Leu	Cys	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	
	290						295					300					
	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	
35	305				310						315					320	
	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	
				325						330					335		
40	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	
				340					345					350			
	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	
			355					360					365				
45	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	
	370						375					380					
	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	
50	385				390						395					400	
	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	
				405						410					415		
55	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	
				420				425						430			
	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	
			435				440						445				
60	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	

	450	455	460	
	Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu			
	465	470	475	480
5	Pro Pro Arg			
	<210> 109			
10	<211> 1386			
	<212> ДНК			
	<213> Штучна послідовність			
	<220>			
15	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид			
	<400> 109			
20	caggtgcagc tcgtggagtc tggcggcggc gtggtccagc ccggccggtc cctgcgcctg			60
	tcctgcgccg ccagcggggt tactttttcc tcctacggca tgcactgggt gcgccaggct			120
	cccggcaagg gcctcgagtg ggtcgccgtg atctcatagc atgggtcaga caaatactat			180
25	gtcgattctg ttaaagggcg gtttaccatt tcaagagata actctaagaa taggctgtat			240
	ttgcagatga acagcctgag ggctgaagat accgcagtgt actattgcgc tagggagcgg			300
	tatagtggcc gcgattactg gggacagggt aactgggtga ccgtgagctc tgggggtggc			360
30	ggaagcgggg gtggcggaag cggcggaggg ggtagtgaaa ttgtgatgac ccagtctccg			420
	gctacacttt cagtctcccc tggggagaga gctacactgt catgcagagc gtcccagtcc			480
35	gtctcttctc tccttacctg gtatcagcag aagcccggcc aggctcctcg actgctgac			540
	ttcgggtgcct ccacaagggc gaccgggatt ccagcccgt tctcaggttc tgggagcggg			600
	actggtttca ctttgacaat cagttcactg cagtcagagg atttcgccgt gtactactgc			660
40	cagcaatacg acacatggcc attcactttc ggaccgggta ccaaagtcga tttcaagaga			720
	gccgcggcca tcgaggttat gtaccacca ccatactctgg acaatgaaaa aagcaatgga			780
45	accattatcc atgtgaaggg taaacacctc tgccctagcc cacttttccc tggcccatca			840
	aagcccttct gggctcttggg ggtcgtgggg ggtgtgctgg cctgttacag ccttctggtg			900
	acggttgctt tcattatctt ctgggttaga tccaaaagaa gccgctgct ccatagcgat			960
50	tacatgaata tgactccacg ccgccctggc ccacaagga aacactacca gccttacgca			1020
	ccacctagag atttcgctgc ctatcggagc agggatgaagt tttccagatc tgcagatgca			1080
55	ccagcgtatc agcagggccga gaaccaactg tataacgagc tcaacctggg acgcaggga			1140
	gagtatgacg ttttgacaa gcgcagagga cgggacctg agatgggtgg caaaccaaga			1200
	cgaaaaaacc cccaggaggg tctctataat gagctgcaga aggataagat ggctgaagcc			1260
60	tattctgaaa taggcatgaa aggagagcgg agaaggggaa aagggcacga cggtttgtac			1320

cagggactca gcactgctac gaaggatact tatgacgctc tccacatgca agccctgcc 1380

cctagg 1386

5

<210> 110
 <211> 462
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

10

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

15

<400> 110
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

20

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

25

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60

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

30

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

35

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

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

40

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 130 135 140

Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

45

Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 165 170 175

Arg Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala
 180 185 190

50

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

55

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp
 210 215 220

Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys Arg
 225 230 235 240

60

Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu

UA 128781 C2

	245	250	255	
	Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro 260 265 270			
5	Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val 275 280 285			
10	Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe 290 295 300			
	Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp 305 310 315 320			
15	Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr 325 330 335			
	Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val 340 345 350			
20	Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn 355 360 365			
25	Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val 370 375 380			
	Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg 385 390 395 400			
30	Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys 405 410 415			
	Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg 420 425 430			
35	Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys 435 440 445			
40	Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg 450 455 460			
	<210> 111			
	<211> 1533			
	<212> ДНК			
45	<213> Штучна послідовність			
	<220>			
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид			
50	<400> 111			
	atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc			60
	ccgcaggtgc agttggttga atcaggaggg ggtgtggtgc aacccggtcg gt cactgcgc			120
55	ctcagttagtg ctgcttcagg gtttactttc agctcatatg ggatgcactg ggtacggcac			180
	gctccaggta aaggcttgga atgggtggcg gtgatcagct atgacggctc tgacaaatat			240
60	tatgtggact ccgtqaaaagg caattccacc atcagtcgag acaactcaaa gaatagactc			300

	tacttgcaga tgaatagcct ccggggccgaa gatactgcag tctattattg cgcccgggag	360
	cgctacagtg gaagagacta ttgggggcaa ggaactcttg tcacagtctc atctggcggc	420
5	ggcggcagcg gtgggggchg atctggcggg ggcggcagcg aaatcgttat gactcagagt	480
	cctgccacac tgagcgtag ccctggtgag agagcaacac ttagctgcag agctagtcag	540
10	agtgtttcca gtcttttgac atggtaccaa cagaagcccg gtcaagctcc acgactgctc	600
	atcttcggtg catccacccg cgcaaccggg ataccgccc ggttttccgg ttctggaagt	660
	ggcacaggat tcacgctcac cttttcttct ctgcagtctg aagactttgc cgtgtattac	720
15	tgccagcagt acgatacctg gccctttacc tttggcccag gtactaaagt ggattttaaa	780
	cgagctgctg cactttccaa tagtattatg tacttttcac attttgtgcc cgtgttctg	840
20	cctgcgaagc ctacgacaac ccagcccct aggcgcgcca caccggcccc aactattgcc	900
	tcccagccat tgtctctgag acccgaagct tgcagacctg ctgctggagg cgccgttcac	960
	acccgaggat tggatttcgc atgtgacatt tacatctggg cccctttggc cggaacctgc	1020
25	ggtgtgctgc tgctgtcact cgtgattaca ctttactgca accaccgaaa cagatccaaa	1080
	agaagccgcc tgctccatag cgattacatg aatatgactc cagccgccc tggccccaca	1140
30	aggaaacact accagcctta cgcaccacct agagatttcg ctgcctatcg gagcagggcg	1200
	aagttttcca gatctgcaga tgcaccagcg tatcagcagg gccagaacca actgtataac	1260
	gagctcaacc tgggacgcag ggaagagtat gacgttttgg acaagcgagc aggacgggac	1320
35	cctgagatgg gtggcaaacc aagacgaaaa aacccccagg agggctctcta taatgagctg	1380
	cagaaggata agatggctga agcctattct gaaataggca tgaaaggaga gcggagaagg	1440
40	ggaaaagggc acgacggttt gtaccagga ctcagcactg ctacgaagga tacttatgac	1500
	gctctccaca tgcaagccct gccacctagg taa	1533
	<210> 112	
	<211> 509	
45	<212> БІЛОК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид	
	<400> 112	
	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	
55	1 5 10 15	
	His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val	
	20 25 30	
60	Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe	
	35 40 45	

	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	
	50						55					60					
5	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asp	Lys	Tyr	
	65					70					75					80	
	Tyr	Val	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	
					85					90					95		
10	Lys	Asn	Arg	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	
				100					105						110		
	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Arg	Tyr	Ser	Gly	Arg	Asp	Tyr	Trp	
			115					120						125			
15	Gly	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
		130					135						140				
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	
20	145					150					155					160	
	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	
					165					170						175	
25	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Leu	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	
					180				185						190		
	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Phe	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	
			195					200						205			
30	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gly	Phe	Thr	
		210					215						220				
	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
35	225					230					235					240	
	Gln	Gln	Tyr	Asp	Thr	Trp	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	
					245					250						255	
40	Asp	Phe	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Leu	Ser	Asn	Ser	Ile	Met	Tyr	Phe	Ser	
				260					265						270		
	His	Phe	Val	Pro	Val	Phe	Leu	Pro	Ala	Lys	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	
			275				280							285			
45	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	
		290					295						300				
	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	
50	305					310					315					320	
	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	
					325					330						335	
55	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	
				340					345						350		
	Asn	His	Arg	Asn	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	
			355					360						365			
60	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	

	370		375		380	
	Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys					
	385		390		395	400
5	Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln					
		405		410		415
	Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu					
10		420		425		430
	Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg					
		435		440		445
15	Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met					
		450		455		460
	Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly					
	465		470		475	480
20	Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp					
		485		490		495
	Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg					
25		500		505		
	<210> 113					
	<211> 1467					
	<212> ДНК					
30	<213> Штучна послідовність					
	<220>					
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний					
	полінуклеотид					
35	<400> 113					
	caggtgcagt	tggttgaatc	aggagggggt	gtggtgcaac	ccggtcgggtc	actgcgcctc 60
	agttgtgctg	cttccgggtt	tactttcagc	tcatatggga	tgactgggt	acggcaggct 120
40	ccaggtaaag	gcttgaatg	ggtggcgggtg	atcagctatg	acggctctga	caaataattat 180
	gtggactccg	tgaagagcag	attcaccatc	agtcgagaca	actcaaagaa	tagactctac 240
45	ttgcagatga	atagcctccg	ggccgaagat	actgcagtct	attattgcgc	ccgggagcgc 300
	tacagtggaa	gagactattg	ggggcaagga	actcttgtca	cagtctcatc	tgggcgcggc 360
	ggcagcgggtg	ggggcggtac	tggcgggggc	ggcagcgaag	tcgttatgac	tcagagtcct 420
50	gccacactga	gcgttagccc	tggtgagaga	gcaacactta	gctgcagagc	tagtcagagt 480
	gtttccagtc	ttttgacatg	gtaccaacag	aagcccgggtc	aagctccacg	actgctcatc 540
55	ttcgggtgcat	ccaccgcgc	aaccgggata	ccgcccgggt	tttccgggtc	tggaagtggc 600
	acaggattca	cgctcaccat	ttcttctctg	cagtctgaag	actttgccgt	gtattactgc 660
	cagcagtacg	atacctggcc	ctttaccttt	ggcccaggta	ctaaagtgga	ttttaaacga 720
60	gctgctgcac	tttccaatag	tattatgtac	ttttcacatt	ttgtgcccgt	gttcctgcct 780

gcgaagccta cgacaacccc agcccctagg ccgcccacac cggccccaac tattgcctcc 840

cagccattgt ctctgagacc cgaagcttgc agacctgctg ctggaggcgc cgttcacacc 900

5 cgaggattgg atttcgcatg tgacatttac atctgggccc ctttggccgg aacctgcggt 960

gtgctgctgc tgtcactcgt gattacactt tactgcaacc accgaaacag atccaaaaga 1020

10 agccgcctgc tccatagcga ttacatgaat atgactccac gccgccttg cccacaagg 1080

aaacactacc agccttacgc accacctaga gatttcgctg cctatcgag caggggtgaag 1140

15 ttttcagat ctgcagatgc accagcgtat cagcagggcc agaaccaact gtataacgag 1200

ctcaacctgg gacgcaggga agagtatgac gttttggaca agcgcagagg acgggaccct 1260

gagatgggtg gcaaaccaag acgaaaaaac ccccaggagg gtctctataa tgagctgcag 1320

20 aaggataaga tggctgaagc ctattctgaa ataggcatga aaggagagcg gagaagggga 1380

aaagggcacg acggtttgta ccagggactc agcactgcta cgaaggatac ttatgacgct 1440

ctccacatgc aagccctgcc acctagg 1467

25

<210> 114

<211> 489

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

30

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

35

<400> 114

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

40 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

45 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50 50 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr

65 70 75 80

50 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

55 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

60 Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser

130 135 140

	Val	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	145	150	155	160
5	Val	Ser	Ser	Leu	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	165	170	175	
	Arg	Leu	Leu	Ile	Phe	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	180	185	190	
10	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gly	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	195	200	205	
	Ser	Leu	Gln	Ser	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asp	210	215	220	
15	Thr	Trp	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Phe	Lys	Arg	225	230	235	240
	Ala	Ala	Ala	Leu	Ser	Asn	Ser	Ile	Met	Tyr	Phe	Ser	His	Phe	Val	Pro	245	250	255	
	Val	Phe	Leu	Pro	Ala	Lys	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	260	265	270	
25	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	275	280	285	
	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	290	295	300	
30	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	305	310	315	320
	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Asn	His	Arg	Asn	325	330	335	
	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	340	345	350	
40	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	355	360	365	
	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	370	375	380	
45	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	385	390	395	400
	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	405	410	415	
	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	420	425	430	
55	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	435	440	445	
	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	450	455	460	
60																				

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 115

<211> 1425

<212> ДНК

10 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид

15

<400> 115

atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttgccat tgctcctgca cgccgcacgc 60

ccggagattg tgatgacca gtcccctgct accctgtccg tcagtccggg cgagagagcc 120

20

accttgctcat gccgggccag ccagtccgtc agcagtctcc tgacttggtta tcagcaaaaa 180

ccagggcagg caccgcggct tttgattttt ggtgcaagca caccgcccac tggcattcca 240

25

gctaggtttt ctggaagtgg atctgggaca ggcttcactc tgacaatcag tagcctgcag 300

agtgaggact ttgctgttta ctactgtcaa cagtacgaca cctggccatt cacattcggg 360

cccggcacca aggtcgactt caagaggggc ggtggagggt cagggtggtg cgggtcaggc 420

30

ggcgggtgggt ctcaggttca actggtggaa tcagggtggc gcgttggtcca accggggcga 480

tcacttcgac tttcctgtgc tgccctcaggc tttacttttt catcctatgg gatgcactgg 540

35

gttcggcagg ctcccggaaa aggactcgag tgggttgagc tgatctctta cgatgggtca 600

gacaagtatt atgtggactc agtcaagggg agattcaca taagccgaga caactccaaa 660

aaccggcttt atctccagat gaacagcctt agagcggaag ataccgcggg atactactgt 720

40

gcccgcgaga ggtattccgg cagagactac tggggacagg gcacactggg caccgtgagt 780

tctgccgcag cgctcgataa cgaaaagagc aacggaacca ttatccacgt taagggcaag 840

45

cacctgtgcc ccagtcccct cttcccagga ccatctaaac ctttctgggt tctggtagta 900

gttgaggagg tccttgcatg ttactccctt ttggtcaccg tcgccttcat tattttctgg 960

gtgagatcca aaagaagccg cctgctccat agcgattaca tgaatatgac tccacgccgc 1020

50

cctggcccca caaggaaaca ctaccagcct tacgcaccac ctagagattt cgctgcctat 1080

cggagcaggg tgaagttttc cagatctgca gatgcaccag cgtatcagca gggccagaac 1140

55

caactgtata acgagctcaa cctgggacgc agggaagagt atgacgtttt ggacaagcgc 1200

agaggacggg accctgagat ggggtggcaaa ccaagacgaa aaaaccccca ggagggtctc 1260

tataatgagc tgcagaagga taagatggct gaagcctatt ctgaaatagg catgaaagga 1320

60

gagcggagaa ggggaaaagg gcacgacggg ttgtaccagg gactcagcac tgctacgaag 1380

gataacttatg acgctctcca catgcaagcc ctgccaccta ggtaa

1425

<210> 116

5 <211> 474

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

10 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 116

15 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

20 Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Ser Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

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

30 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
100 105 110

35 Asp Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys
115 120 125

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

40 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
145 150 155 160

45 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
165 170 175

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
180 185 190

50 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
195 200 205

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
210 215 220

55 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
225 230 235 240

60 Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255

	Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly	
	260 265 270	
5	Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe	
	275 280 285	
	Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val	
	290 295 300	
10	Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp	
	305 310 315 320	
	Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met	
	325 330 335	
15	Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala	
	340 345 350	
	Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg	
20	355 360 365	
	Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn	
	370 375 380	
25	Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg	
	385 390 395 400	
	Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro	
	405 410 415	
30	Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala	
	420 425 430	
	Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His	
35	435 440 445	
	Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp	
	450 455 460	
40	Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg	
	465 470	
	<210> 117	
	<211> 1359	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний	
50	полінуклеотид	
	<400> 117	
	gagattgtga tgaccagtc ccctgctacc ctgtccgtca gtccgggcca gagagccacc	60
55	ttgtcatgcc gggccagcca gtccgtcagc agtctcctga cttggtatca gcaaaaacca	120
	gggcaggcac cgcggctttt gatttttggg gcaagcacac gcgccactgg cattccagct	180
	aggttttctg gaagtggatc tgggacaggc ttactctga caatcagtag cctgcagagt	240
60	gaggactttg ctgtttacta ctgtcaacag tacgacacct ggccattcac attcgggccc	300

	ggcaccaagg tcgacttcaa gaggggcggt ggaggttcag gtggtggcgg gtcaggcggc	360
5	ggtgggtctc aggttcaact ggtggaatca ggtggcggcg ttgtccaacc ggggcgatca	420
	cttcgacttt cctgtgctgc ctcaggcttt actttttcat cctatgggat gcactgggtt	480
	cggcaggctc ccggaagagg actcgagtgg gttgcagtga tctcttacga tggctcagac	540
10	aagtattatg tggactcagt caaggggaga ttcacaataa gccgagacaa ctccaaaaac	600
	cggctttatc tccagatgaa cagccttaga gcggaagata ccgcggtata ctactgtgcc	660
15	cgcgagaggt attccggcag agactactgg ggacagggca cactggtcac cgtgagttct	720
	gccgcagcgc tcgataacga aaagagcaac ggaaccatta tccacgttaa gggcaagcac	780
	ctgtgccccca gtccctcttt cccaggacca tctaaaccct tctgggttct ggtagtagtt	840
20	ggaggggtcc ttgcatgta ctcccttttg gtcaccgtcg ccttcattat tttctgggtg	900
	agatccaaaa gaagccgcct gctccatagc gattacatga atatgactcc acgccgcct	960
25	ggccccacaa ggaaacacta ccagccttac gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg	1020
	agcagggatga agttttccag atctgcagat gcaccagcgt atcagcaggg ccagaaccaa	1080
	ctgtataacg agtcaacct gggacgcagg gaagagtatg acgttttgga caagcgcaga	1140
30	ggacgggacc ctgagatggg tggcaaacca agacgaaaaa acccccagga gggctcttat	1200
	aatgagctgc agaaggataa gatggctgaa gcctattctg aaataggcat gaaaggagag	1260
35	cggagaaggg gaaaagggca cgacggtttg taccagggac tcagcactgc tacgaaggat	1320
	acttatgacg ctctccacat gcaagccctg ccacctagg	1359
	<210> 118	
	<211> 453	
40	<212> БІЛОК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид	
	<400> 118	
	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly	
50	1 5 10 15	
	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu	
	20 25 30	
55	Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
	35 40 45	
	Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
	50 55 60	
60	Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser	
	65 70 75 80	

	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asp	Thr	Trp	Pro	Phe	
					85					90					95		
5	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Phe	Lys	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	
				100					105					110			
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	
			115					120					125				
10	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	
		130					135					140					
	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Gly	Met	His	Trp	Val	
15	145					150					155					160	
	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Val	Ile	Ser	Tyr	
					165					170					175		
20	Asp	Gly	Ser	Asp	Lys	Tyr	Tyr	Val	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	
				180					185					190			
	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Arg	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	
			195					200					205				
25	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Arg	Tyr	
		210					215					220					
	Ser	Gly	Arg	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
30	225					230					235					240	
	Ala	Ala	Ala	Leu	Asp	Asn	Glu	Lys	Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Ile	His	Val	
					245					250					255		
35	Lys	Gly	Lys	His	Leu	Cys	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	
				260					265					270			
	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	
			275					280					285				
40	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	
		290					295					300					
	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	
45	305					310					315					320	
	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	
					325					330					335		
50	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	
				340					345					350			
	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	
			355					360					365				
55	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	
		370					375					380					
	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	
60	385					390					395					400	

	Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly	
	405	410 415
5	Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln	
	420	425 430
	Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln	
	435	440 445
10	Ala Leu Pro Pro Arg	
	450	
	<210> 119	
	<211> 1452	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид	
	<400> 119	
	atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgcgcacgc	60
25	ccggagatcg tcatgacaca gagtccagct accctgagcg tgtcccctgg agagagagcc	120
	accctgtcct gtagggctag tcagagtgtg tccagcctcc tcacctggta tcaacagaag	180
	cctgggtcaag ctccccggct gcttatcttc ggggccagca cgcgagccac aggcattccg	240
30	gccagattct ctggctctgg cagtggcacc gggttcactc tcacgatctc atccctgcag	300
	tcagaggatt tcgctgtgta ttactgtcag cagtacgata catggccctt caccttcggc	360
35	ccgggcacaa aagtagattt caagcgcggc ggccgggggta gtggggggcg gggatcagga	420
	ggagggggct cccaagtaca gctggttgag agcggcggcg gggtggttca gcccgggcgc	480
	agcctcaggc tgagttgctc agcatcagga ttcacattca gttcttatgg aatgcattgg	540
40	gtcagacagg ctccccggaa gggccttgaa tgggtggcag tcattagcta cgacggaagc	600
	gataagtact atgtggactc agttaaagg agatttacta tcagccgcga caattccaaa	660
45	aacagattgt atttgcagat gaactccctc agggcggagg aactgctgt atattactgc	720
	gcacgagaga gatactccgg ccgagactat tggggccaag gaacattggt aactgtgagc	780
	tccgccgcag ctattgaggt catgtacccc ccaccttatc tcgataatga gaagagtaat	840
50	gggactataa ttcacgtaaa gggcaaacac ctgtgccctt cccgctgtt tccaggtcca	900
	agtaagccgt tctgggtcct ggttgtggtg ggaggggtgc tggcctgcta ttctctgttg	960
55	gttaccgtgg cctttatcat tttctgggtg agatccaaaa gaagccgcct gctccatagc	1020
	gattacatga atatgactcc acgccgcctt ggccccacaa ggaaacacta ccagccttac	1080
	gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg agcaggggtga agttttccag atctgcagat	1140
60	gcaccagcgt atcagcaggg ccagaaccaa ctgtataacg agctcaacct gggacgcagg	1200

gaagagtatg acgtttttgga caagcgcaga ggacgggacc ctgagatggg tggcaaacca 1260

agacgaaaaa acccccagga gggctctctat aatgagctgc agaaggataa gatggctgaa 1320

5 gcctattctg aaatagggcat gaaaggagag cggagaaggg gaaaagggca cgacggtttg 1380

taccagggac tcagcactgc tacgaaggat acttatgacg ctctccacat gcaagccctg 1440

10 ccacctaggt aa 1452

<210> 120

<211> 483

<212> БІЛОК

15 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

20 <400> 120

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

25 His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 35 40 45

30 Ser Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro

35 65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile

85 90 95

40 Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr

100 105 110

Asp Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys

115 120 125

45 Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

50 145 150 155 160

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

165 170 175

55 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

180 185 190

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

195 200 205

60 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr

UA 128781 C2

	210		215		220												
	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
	225					230					235					240	
5	Ala	Arg	Glu	Arg	Tyr	Ser	Gly	Arg	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	
					245					250					255		
	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Ile	Glu	Val	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	
10				260					265					270			
	Tyr	Leu	Asp	Asn	Glu	Lys	Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	
			275					280					285				
15	Lys	His	Leu	Cys	Pro	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	
		290					295					300					
	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	
	305					310					315					320	
20	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	Ile	Phe	Trp	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	
					325					330					335		
	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	
25				340					345					350			
	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	
			355					360					365				
30	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	
		370					375					380					
	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	
	385					390					395					400	
35	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	
					405					410					415		
	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	
40				420					425					430			
	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	
			435					440					445				
45	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	
		450					455					460					
	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	
	465					470					475					480	
50	Pro	Pro	Arg														
55	<210>	121															
	<211>	1386															
	<212>	ДНК															
	<213>	Штучна послідовність															
	<220>																
60	<223>	Опис штучної послідовності: синтетичний															
		полінуклеотид															

	<400> 121	
	gagatcgtca tgacacagag tccagctacc ctgagcgtgt cccctggaga gagagccacc	60
5	ctgtcctgta gggctagtca gagtgtgtcc agcctcctca cctggatatca acagaagcct	120
	ggtcaagctc cccggctgct tatcttcggg gccagcacgc gagccacagg catcccggcc	180
	agattctctg gctctggcag tggcaccggg ttactctca cgatctcatc cctgcagtca	240
10	gaggatttcg ctgtgtatta ctgtcagcag tacgatacat ggcccttcac cttcggcccg	300
	ggcacaaaag tagatttcaa gcgcggcggc gggggtagtg ggggcggggg atcaggagga	360
15	gggggctccc aagtacagct ggttgagagc ggcgggcggg tggttcagcc cgggcgcagc	420
	ctcaggctga gttgcgcagc atcaggattc acattcagtt cttatggaat gcattgggtc	480
	agacaggctc ccgggaaggc ctttgaatgg gtggcagtc ttagctacga cggaagcgat	540
20	aagtactatg tggactcagt taaagggaga ttactatca gccgcgacaa ttccaaaaac	600
	agattgtatt tgcagatgaa ctccctcagg gcggaggaca ctgctgtata ttactgcgca	660
25	cgagagagat actccggccg agactattgg ggccaaggaa cattggtaac tgtgagctcc	720
	gccgcagcta ttgaggtcat gtacccccca cttatctctg ataatgagaa gagtaatggg	780
	actataattc acgtaaaggc caaacacctg tgcccttccc cgctgtttcc aggtccaagt	840
30	aagccgttct gggctctggt tgtggtggga ggggtgctgg cctgctattc tctgttggtt	900
	accgtggcct ttatcatttt ctgggtgaga tccaaaagaa gccgcctgct ccatagcgat	960
35	tacatgaata tgactccacg ccgccctggc cccacaagga aacactacca gccttacgca	1020
	ccacctagag atttcgctgc ctatcggagc aggggtgaagt tttccagatc tgcagatgca	1080
	ccagcgtatc agcagggcca gaaccaactg tataacgagc tcaacctggg acgcagggaa	1140
40	gagtatgacg ttttggacaa gcgcagagga cgggaccctg agatgggtgg caaaccaaga	1200
	cgaaaaaacc cccaggaggg tctctataat gagctgcaga aggataagat ggctgaagcc	1260
45	tattctgaaa taggcatgaa aggagagcgg agaaggggaa aagggcacga cggtttgtac	1320
	cagggactca gcactgctac gaaggatact tatgacgctc tccacatgca agccctgcca	1380
	cctagg	1386
50	<210> 122	
	<211> 462	
	<212> БІЛОК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид	
60	<400> 122	
	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly	

UA 128781 C2

	1				5											10														15
	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Leu														
				20					25					30																
5	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile														
			35					40					45																	
	Phe	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly														
10		50					55					60																		
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gly	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser														
	65					70					75																			
15	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asp	Thr	Trp	Pro	Phe														
					85					90					95															
	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Phe	Lys	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly														
				100					105					110																
20	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val														
			115					120					125																	
	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser														
25		130					135					140																		
	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Gly	Met	His	Trp	Val														
	145					150					155					160														
30	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Val	Ile	Ser	Tyr														
					165					170					175															
	Asp	Gly	Ser	Asp	Lys	Tyr	Tyr	Val	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr														
				180					185					190																
35	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Arg	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser														
			195					200					205																	
	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Arg	Tyr														
40		210					215					220																		
	Ser	Gly	Arg	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser														
	225					230					235					240														
45	Ala	Ala	Ala	Ile	Glu	Val	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Leu	Asp	Asn	Glu														
					245					250					255															
	Lys	Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	His	Leu	Cys	Pro														
				260					265					270																
50	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val														
			275					280					285																	
	Val	Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Phe														
55		290					295					300																		
	Ile	Ile	Phe	Trp	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp														
	305					310					315					320														
60	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr														
					325					330					335															

	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	
				340					345					350			
5	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	
			355					360					365				
	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	
		370					375					380					
10	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	
	385					390					395					400	
	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	
15					405					410					415		
	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	
				420					425					430			
20	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	
			435					440					445				
	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg			
25		450					455					460					
	<210> 123																
	<211> 1533																
	<212> ДНК																
	<213> Штучна послідовність																
30	<220>																
	<223> Опис штучної послідовності: синтетичний																
	полінуклеотид																
35	<400> 123																
	atggcactcc	ccgtaactgc	tctgctgctg	ccgttgcat	tgctcctgca	cgccgcacgc											60
	ccggaatatag	tgatgactca	gtccccggcc	accctcagcg	tgtcccccg	ggagcgagcg											120
40	accctgtcat	gcagggcttc	ccagagtgtc	agctccctgc	tcacttggtg	tcagcaaaag											180
	ccggggcagg	ctccccgcct	cctcatcttc	ggggcatcaa	ctagggccac	cggcattcct											240
	gcaagatttt	ccgggtctgg	cagcggcacc	ggcttcaccc	ttaccattag	ctctctgcag											300
45	tctgaggact	tcgccgttta	ctattgtcag	cagtatgata	cttgccctt	taccttcggt											360
	cccggaacta	aggtggactt	caagcgcggg	gggggtggat	ctggaggtgg	tggctccggg											420
50	ggcgggtggaa	gccaggtcca	gttggttgag	agcggcgggc	gagtgggtgca	gcccgggagg											480
	tccttgcggc	tgagctgtgc	agcctccggt	ttacttttt	ctagctatgg	aatgcattgg											540
	gtaagacagg	ctccccgaaa	aggcctcgag	tgggtggcgg	tcattagcta	tgatggatct											600
55	gataaatact	atgtggactc	agttaagggg	cgcttcacaa	tctcaagaga	caatagcaaa											660
	aatagactgt	acctgcagat	gaatagtctg	cgcgccgagg	acactgccgt	gtactactgc											720
60	gcccgcgaga	gatacagcgg	acgggattac	tggggccagg	gtaccctcgt	aacgggtgtcc											780

tccgctgccg cccttagcaa cagcattatg tacttttctc atttcgtgcc agtctttctc 840
 ccagcaaagc ccaccactac cccggccccc aggccgccta ctctgcccc cactatcgcg 900
 5 tctcagcctc tctccttgcg gcccgaggcc tgccggccag ccgcaggggg cgccgtacat 960
 actcgggggtt tggatttcgc ttgcgacata tatatttggg cccccctcgc cggcacatgt 1020
 ggagtgtcgc tcctgagtct cgttataacc ctctattgca accatagaaa cagatccaaa 1080
 10 agaagccgcc tgctccatag cgattacatg aatatgactc cagccgccc tggccccaca 1140
 aggaaacact accagcctta cgcaccacct agagatttcg ctgcctatcg gagcaggggtg 1200
 15 aagttttcca gatctgcaga tgcaccagcg tatcagcagg gccagaacca actgtataac 1260
 gagctcaacc tgggacgcag ggaagagtat gacgttttgg acaagcgag aggacgggac 1320
 cctgagatgg gtggcaaacc aagacgaaaa aacccccagg agggctctcta taatgagctg 1380
 20 cagaaggata agatggctga agcctattct gaaataggca tgaaaggaga gcggagaagg 1440
 ggaaaagggc acgacggttt gtaccagga ctcagcactg ctacgaagga tacttatgac 1500
 25 gctctccaca tgcaagccct gccacctagg taa 1533
 <210> 124
 <211> 510
 <212> БІЛОК
 30 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: СИНТЕТИЧНИЙ
 поліпептид
 35 <400> 124
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 40 His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
 20 25 30
 Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 35 40 45
 45 Ser Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 50 55 60
 Pro Arg Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro
 50 65 70 75 80
 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile
 85 90 95
 55 Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
 100 105 110
 Asp Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys
 115 120 125
 60 Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

UA 128781 C2

	130					135					140					
5	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
	145					150					155					160
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
					165					170					175	
10	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
				180					185					190		
	Ala	Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asp	Lys	Tyr	Tyr	Val	Asp	Ser	Val
			195					200					205			
15	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Arg	Leu	Tyr
		210					215					220				
	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
20	225					230				235						240
	Ala	Arg	Glu	Arg	Tyr	Ser	Gly	Arg	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
					245					250					255	
25	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Leu	Ser	Asn	Ser	Ile	Met	Tyr	Phe
				260					265					270		
	Ser	His	Phe	Val	Pro	Val	Phe	Leu	Pro	Ala	Lys	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro
			275					280					285			
30	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu
		290					295					300				
	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His
35	305					310					315					320
	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu
					325					330					335	
40	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr
				340					345					350		
	Cys	Asn	His	Arg	Asn	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp
			355					360					365			
45	Tyr	Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr
		370					375					380				
	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val
50	385					390					395					400
	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn
					405					410					415	
55	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val
				420					425					430		
	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg
			435					440					445			
60	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys
		450					455					460				

	Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg	
	465 470 475 480	
5	Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys	
	485 490 495	
	Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg	
	500 505 510	
10	<210> 125 <211> 1467 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид	
20	<400> 125 gaaatagtga tgactcagtc cccggccacc ctacagcgtgt cccccgggga gcgagcgacc	60
	ctgtcatgca gggcttccca gagtgtcagc tccctgctca cttggtatca gcaaaagccg	120
25	gggcaggctc cccgcctcct catcttcggg gcatcaacta gggccaccgg cattcctgca	180
	agattttccg ggtctggcag cggcaccggc ttcaccctta ccattagctc tctgcagtct	240
	gaggacttcg ccgtttacta ttgtcagcag tatgatactt ggccctttac cttcgggtccc	300
30	ggaactaagg tggacttcaa gcgcgggggg ggtggatctg gaggtggtgg ctccgggggc	360
	ggtggaagcc aggtccagtt ggttgagagc ggcggcggag tgggtgcagcc cgggaggtcc	420
35	ttgcggctga gctgtgcagc ctccggtttt actttttcta gctatggaat gcattgggta	480
	agacaggctc ccggaagagg cctcgagtgg gtggcgggtca ttagctatga tggatctgat	540
	aaatactatg tggactcagt taaggggagc ttcacaatct caagagacaa tagcaaaaat	600
40	agactgtacc tgcagatgaa tagtctgcgc gccgaggaca ctgccgtgta ctactgcgcc	660
	cgcgagagat acagcggacg ggattactgg ggccagggtta ccctcgtaac ggtgtcctcc	720
45	gctgccgccc ttagcaacag cattatgtac ttttctcatt tcgtgccagt ctttctccca	780
	gcaaagccca ccactacccc ggccccagc cgcctactc ctgccccac tatcgcgctct	840
	cagcctctct ctttgcggcc cgaggcctgc cggccagccg cagggggcgc cgtacatact	900
50	cggggttttg atttcgcttg cgacatatat atttggggcc ccctcgccgg cacatgtgga	960
	gtgctgctcc tgagtctcgt tataaccctc tattgcaacc atagaaacag atccaaaaga	1020
55	agccgcctgc tccatagcga ttacatgaat atgactccac gccgcctgg ccccaacaagg	1080
	aaacactacc agccttacgc accacctaga gatttcgctg cctatcggag caggggtgaag	1140
	ttttccagat ctgcagatgc accagcgtat cagcagggcc agaaccaact gtataacgag	1200
60	ctcaacctgg gacgcaggga agagtatgac gttttggaca agcgcagagg acgggaccct	1260

gagatgggtg gcaaaccaag acgaaaaaac ccccaggagg gtctctataa tgagctgcag 1320

aaggataaga tggctgaagc ctattctgaa ataggcatga aaggagagcg gagaagggga 1380

5 aaagggcacg acggtttgta ccagggactc agcactgcta cgaaggatac ttatgacgct 1440

ctccacatgc aagccctgcc acctagg 1467

10 <210> 126
<211> 489
<212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність

15 <220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний поліпептид

<400> 126

20 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu
20 25 30

25 Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

30 Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

35 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Trp Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

40 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser
130 135 140

45 Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val
145 150 155 160

50 Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr
165 170 175

Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190

55 Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Tyr
210 215 220

60

	Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
	225 230 235 240	
5	Ala Ala Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro	
	245 250 255	
	Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro	
	260 265 270	
10	Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu	
	275 280 285	
	Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp	
	290 295 300	
15	Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly	
	305 310 315 320	
	Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn	
20	325 330 335	
	Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr	
	340 345 350	
25	Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro	
	355 360 365	
	Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser	
	370 375 380	
30	Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu	
	385 390 395 400	
	Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg	
35	405 410 415	
	Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln	
	420 425 430	
40	Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr	
	435 440 445	
	Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp	
	450 455 460	
45	Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala	
	465 470 475 480	
	Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg	
50	485	
	<210> 127	
	<211> 63	
	<212> ДНК	
55	<213> Homo sapiens	
	<400> 127	
	atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc	60
60	ccg	63

<210> 128
 <211> 21
 <212> БІЛОК
 <213> Homo sapiens
 5
 <400> 128
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 10 His Ala Ala Arg Pro
 20
 <210> 129
 <211> 45
 15 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
 20 олігонуклеотид
 <400> 129
 ggcggtggag gctccggagg ggggggctct ggcggagggg gctcc 45
 25 <210> 130
 <211> 15
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність
 30 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
 пептид
 <400> 130
 35 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15
 <210> 131
 <211> 54
 40 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
 45 олігонуклеотид
 <400> 131
 gggctacat ccggctccgg gaagcccgga agtggcgaag gtagtacaaa gggg 54
 50 <210> 132
 <211> 18
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність
 55 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
 пептид
 <400> 132
 60 Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
 1 5 10 15

Lys Gly

- 5 <210> 133
 <211> 152
 <212> БІЛОК
 <213> Homo sapiens
- 10 <400> 133
 Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val
 1 5 10 15
 Thr Gly Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr
 15 20 25 30
 Asp Asn Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser
 35 40 45
 Arg Glu Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu
 50 55 60
 Val Cys Val Val Tyr Gly Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Gln Val Tyr Ser
 65 70 75 80
 Lys Thr Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr
 85 90 95
 Phe Tyr Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys
 100 105 110
 Lys Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser
 115 120 125
 Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
 130 135 140
 Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro
 145 150
- 40 <210> 134
 <211> 9
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність
- 45 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид
- 50 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (2)..(2)
 <223> Gly, Phe або Tyr
- 55 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (3)..(3)
 <223> Ser або Thr
- 60 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ

<222> (4)..(4)
 <223> Ile, Phe або Leu

 <220>
 5 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (5)..(5)
 <223> Ser або Thr

 <220>
 10 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (6)..(7)
 <223> Може бути присутнім або відсутній

 <220>
 15 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (8)..(8)
 <223> Glu, Gly або відсутній

 <220>
 20 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (9)..(9)
 <223> Phe, Leu або Tyr

 <400> 134
 25 Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Gly Xaa Xaa
 1 5

 <210> 135
 <211> 6
 30 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 35 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний
 пептид

 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (1)..(1)
 40 <223> Asp, His, Ser або Tyr

 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (2)..(2)
 45 <223> His, Pro або Tyr

 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (3)..(3)
 50 <223> Asp, Glu або Ser

 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (4)..(4)
 55 <223> Asp або Gly

 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (5)..(5)
 60 <223> Gly або Ser

- <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (6)..(6)
 <223> Asp, Glu або відсутній
- 5
 <400> 135
 Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа
 1 5
- 10
 <210> 136
 <211> 14
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність
- 15
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид
- 20
 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (1)..(1)
 <223> Glu або Leu
- 25
 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (2)..(2)
 <223> Arg, Ser або Val
- 30
 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (3)..(3)
 <223> Arg або Tyr
- 35
 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (4)..(4)
 <223> Cys, Gly або Ser
- 40
 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (5)..(5)
 <223> Gly, Ile або відсутній
- 45
 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (6)..(8)
 <223> Може бути присутнім або відсутній
- 50
 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (9)..(9)
 <223> Trp, Tyr або відсутній
- 55
 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (10)..(10)
 <223> Pro, Ser або відсутній
- 60
 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (11)..(11)

<223> Gly, Tyr або відсутній

<220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 5 <222> (12)..(12)
 <223> Phe або Arg

<400> 136
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Asp Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Tyr
 10 1 5 10

<210> 137
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 15 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид
 20

<220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (1)..(1)
 <223> Gln або Arg
 25

<220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (5)..(5)
 <223> Asp або Ser
 30

<220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (6)..(6)
 <223> Ile або Val
 35

<220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (7)..(8)
 <223> Asn або Ser
 40

<220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (9)..(9)
 <223> Phe, Leu або Tyr
 45

<220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (11)..(11)
 <223> Asn або Thr
 50

<400> 137
 Xaa Ala Ser Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa
 1 5 10

55 <210> 138
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

60 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний

пептид

5 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (1)..(1)
 <223> Asp або Gly

10 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (4)..(4)
 <223> Asn, Ser або Thr

15 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (5)..(5)
 <223> Leu або Arg

20 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (6)..(6)
 <223> Ala, Glu або Lys

25 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (7)..(7)
 <223> Ser або Thr

30 <400> 138
 Xaa Ala Ser Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

35 <210> 139
 <211> 9
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

40 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

45 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (3)..(3)
 <223> Ser або Tyr

50 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (4)..(4)
 <223> Asp, Gly або Tyr

55 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (5)..(5)
 <223> Asn, Ser або Thr

60 <220>
 <221> МОДИФІКОВАНІ_ЗАЛИШКИ
 <222> (6)..(6)
 <223> Leu, Thr або Tyr

60 <220>

<221> МОДИФІКОВАНИ_ЗАЛИШКИ

<222> (8)..(8)

<223> Phe або Ile

5 <400> 139

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr
1 5

<210> 140

10 <211> 265

<212> БІЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 140

15 Met Ser Glu Glu Val Thr Tyr Ala Asp Leu Gln Phe Gln Asn Ser Ser
1 5 10 15

Glu Met Glu Lys Ile Pro Glu Ile Gly Lys Phe Gly Glu Lys Ala Pro
20 25 30

20

Pro Ala Pro Ser His Val Trp Arg Pro Ala Ala Leu Phe Leu Thr Leu
35 40 45

Leu Cys Leu Leu Leu Leu Ile Gly Leu Gly Val Leu Ala Ser Met Phe
50 55 60

25

His Val Thr Leu Lys Ile Glu Met Lys Lys Met Asn Lys Leu Gln Asn
65 70 75 80

30

Ile Ser Glu Glu Leu Gln Arg Asn Ile Ser Leu Gln Leu Met Ser Asn
85 90 95

Met Asn Ile Ser Asn Lys Ile Arg Asn Leu Ser Thr Thr Leu Gln Thr
100 105 110

35

Ile Ala Thr Lys Leu Cys Arg Glu Leu Tyr Ser Lys Glu Gln Glu His
115 120 125

Lys Cys Lys Pro Cys Pro Arg Arg Trp Ile Trp His Lys Asp Ser Cys
130 135 140

40

Tyr Phe Leu Ser Asp Asp Val Gln Thr Trp Gln Glu Ser Lys Met Ala
145 150 155 160

45

Cys Ala Ala Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Ile Asn Asn Lys Asn Ala
165 170 175

Leu Glu Phe Ile Lys Ser Gln Ser Arg Ser Tyr Asp Tyr Trp Leu Gly
180 185 190

50

Leu Ser Pro Glu Glu Asp Ser Thr Arg Gly Met Arg Val Asp Asn Ile
195 200 205

Ile Asn Ser Ser Ala Trp Val Ile Arg Asn Ala Pro Asp Leu Asn Asn
210 215 220

55

Met Tyr Cys Gly Tyr Ile Asn Arg Leu Tyr Val Gln Tyr Tyr His Cys
225 230 235 240

60

Thr Tyr Lys Lys Arg Met Ile Cys Glu Lys Met Ala Asn Pro Val Gln
245 250 255

Leu Gly Ser Thr Tyr Phe Arg Glu Ala
260 265

5 <210> 141
<211> 126
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

10 <400> 141
aagcgcggca ggaagaagct cctctacatt tttaagcagc cttttatgag gcccgtagag 60
acaacacagg aggaagatgg ctgtagctgc agatttcccg aggaggagga aggtgggtgc 120

15 gagctg 126
<210> 142
<211> 42
<212> БІЛОК
20 <213> Homo sapiens

<400> 142
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15

25 Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
30 35 40

<210> 143
<211> 37
<212> БІЛОК
35 <213> Homo sapiens

<400> 143
Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly
1 5 10 15

40 Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser
20 25 30

Thr Leu Ala Lys Ile
45 35

<210> 144
<211> 21
<212> БІЛОК
50 <213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

55 <400> 144
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

60 His Ala Ala Arg Pro
20

<210> 145
 <211> 20
 <212> БІЛОК
 5 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид
 10
 <400> 145

 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 15 Gly Gly Gly Ser
 20
 <210> 146
 20 <211> 112
 <212> БІЛОК
 <213> Homo sapiens

 <400> 146
 25 Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
 1 5 10 15
 Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
 20 25 30
 30 Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 35 40 45
 Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
 35 50 55 60
 Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
 65 70 75 80
 40 Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
 85 90 95
 Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 100 105 110
 45
 <210> 147
 <211> 6762
 <212> ДНК
 <213> Лентивірус
 50
 <400> 147
 ctgacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtgggttacg cgcagcgtga 60
 ccgctacact tgccagcgcc ctacgcgccg ctcctttcgc tttcttcctt tcctttctcg 120
 55 ccacgttcgc cggctttccc cgtcaagctc taaatcgggg gctcccttta gggttccgat 180
 ttagtgcttt acggcacctc gaccccaaaa aacttgatta gggtagtggt tcacgtagtg 240
 60 ggccatcgcc ctgatagacg gtttttcgcc ctttgacgtt ggagtccacg ttctttaata 300

	gtggactctt gttccaaact ggaacaacac tcaaccctat ctcggtctat tcttttgatt	360
	tataagggat tttgccgatt tcggcctatt ggttaaaaaa tgagctgatt taacaaaaat	420
5	ttaacgcgaa ttttaacaaa atattaacgc ttacaatttg ccattcgcca ttcaggctgc	480
	gcaactgttg ggaagggcga tcggtgcggg cctcttcgct attacgccag ctggcgaaag	540
10	ggggatgtgc tgcaaggcga ttaagttggg taacgccagg gttttcccag tcacgacgtt	600
	gtaaaacgac ggccagtga ttgtaatacg actcactata gggcgacccg gggatggcgc	660
	gccagtaatc aattacgggg tcattagttc atagcccata tatggagttc cgcgttacat	720
15	aacttacggt aaatggcccg cctggctgac cgcccaacga ccccgccca ttgacgtcaa	780
	taatgacgta tgttcccata gtaacgcaa tagggacttt ccattgacgt caatgggtgg	840
20	agtatttacg gtaaactgcc cacttggcag tacatcaagt gtatcatatg ccaagtacgc	900
	cccctattga cgtcaatgac ggtaaattggc ccgcctggca ttatgccag tacatgacct	960
	tatgggactt tcctacttgg cagtacatct acgtattagt catcgctatt accatgctga	1020
25	tgcggttttg gcagtacatc aatgggctg gatagcggtt tgactcacgg ggatttccaa	1080
	gtctccacc cattgacgtc aatgggagtt tgttttgga ccaaatcaa cgggactttc	1140
30	caaaatgtcg taacaactcc gcccattga cgcaaatggg cggtaggcgt gtacggtggg	1200
	aggtctatat aagcagagct ggtttagtga accggggtct ctctggttag accagatctg	1260
	agcctgggag ctctctggct aactagggaa cccactgctt aagcctcaat aaagcttgcc	1320
35	ttgagtgctt caagtagtgt gtgcccgtct gttgtgtgac tctggtaact agagatccct	1380
	cagacccttt tagtcagtgt ggaaaatctc tagcagtggc gccgaacag ggacttgaaa	1440
40	gcgaaagga aaccagagga gctctctcga cgcaggactc ggcttgctga agcgcgcacg	1500
	gcaagaggcg aggggaggcg actggtgagt acgcaaaaaa ttttgactag cggaggctag	1560
	aaggagagag atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgcgatgg	1620
45	gaaaaaattc ggttaaggcc agggggaaag aaaaaatata aattaaaaca tatagtatgg	1680
	gcaagcaggg agctagaacg attcgcagtt aatcctggcc tgtagaaac atcagaaggc	1740
50	ttagacaaa tactgggaca gctacaacca tcccttcaga caggatcaga agaacttaga	1800
	tcattatata atacagtagc aaccctctat tgtgtgcatc aaaggataga gataaaagac	1860
	accaaggaag cttagacaa gatagaggaa gagcaaaaca aaagtaagac caccgcacag	1920
55	caagccgccg ctgatcttca gacctggagg aggagatatg agggacaatt ggagaagtga	1980
	attatataaa tataaagtag taaaaattga accattagga gtagcaccca ccaaggcaaa	2040
60	gagaagagtg gtgcagagag aaaaaagagc agtggaata ggagctttgt tccttgggtt	2100
	cttgggagca gcaggaagca ctatgggcgc agcgtcaatg acgctgacgg tacaggccag	2160

	acaattattg tctggtatag tgcagcagca gaacaatttg ctgaggggcta ttgagggcgca	2220
5	acagcatctg ttgcaactca cagtctgggg catcaagcag ctccaggcaa gaatcctggc	2280
	tgtggaaaga tacctaaagg atcaacagct cctggggatt tggggttgct ctggaaaact	2340
	catttgcacc actgctgtgc cttggaatgc tagttggagt aataaatctc tggaacagat	2400
10	ttggaatcac acgacctgga tggagtggga cagagaaatt aacaattaca caagcttaat	2460
	acactcctta attgaagaat cgcaaaacca gcaagaaaag aatgaacaag aattattgga	2520
15	attagataaa tgggcaagtt tgtggaattg gtttaacata acaaattggc tgtggtatat	2580
	aaaattattc ataatgatag taggaggctt ggtagggttta agaatagttt ttgctgtact	2640
	ttctatagtg aatagagtta ggcagggata ttcaccatta tcgtttcaga cccacctccc	2700
20	aaccccgagg ggacccgaca ggcccgaagg aatagaagaa gaaggtggag agagagacag	2760
	agacagatcc attcgattag tgaacggatc tcgacgggat cggttaactt ttaaaagaaa	2820
25	aggggggatt ggggggtaca gtgcagggga aagaatagta gacataatag caacagacat	2880
	acaaactaaa gaattacaaa aacaaattac aaaattcaaa attttatcgc gatcgcggaa	2940
	tgaagaccc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt aacgccatth tgcaaggcat	3000
30	ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca	3060
	gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga	3120
35	acagatggtc cccagatgcg gtcccgcctt cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt	3180
	ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt	3240
	cgcttctcgc ttctgttcgc gcgcttctgc tccccgagct caataaaaga gccacaacc	3300
40	cctcactcgg cgcgccagtc cttcgaagta gatctttgtc gatcctacca tccactcgac	3360
	acacccgcca gcggccgctg ccaagcttcc gagctctcga attaatcac ggtaccacc	3420
45	atggcctagg gagactagtc gaatcgatat caacctctgg attacaaaat ttgtgaaaga	3480
	ttgactggta ttcttaacta tgttgctcct tttacgctat gtggatacgc tgctttaatg	3540
	cctttgtatc atgctattgc ttcccgtatg gctttcattt tctcctcctt gtataaatcc	3600
50	tggttgctgt ctctttatga ggagttgtgg ccggttgctc ggcaacgtgg cgtggtgtgc	3660
	actgtgtttg ctgacgcaac cccactgggt tggggcattg ccaccacctg tcagctcctt	3720
55	tccgggactt tcgctttccc cctccctatt gccacggcgg aactcatcgc cgcctgcctt	3780
	gcccgctgct ggacaggggc tcggctgttg ggcactgaca attccgtgggt gttgtcgggg	3840
	aagctgacgt ccttttcatg gctgctcgcc tgtgttgcca cctggattct gcgcgggacg	3900
60	tccttctgct acgtcccttc ggccctcaat ccagcggacc ttccttcccg cggcctgctg	3960

	ccggctctgc	ggcctcttcc	gcgtcttcgc	cttcgccctc	agacgagtcg	gatctccctt	4020
	tgggccgcct	ccccgcctgg	ttaattaaag	tacctttaag	accaatgact	tacaaggcag	4080
5	ctgtagatct	tagccacttt	ttaaaagaaa	aggggggact	ggaagggcga	attcactccc	4140
	aacgaagaca	agatctgctt	tttgcttgta	ctgggtctct	ctggttagac	cagatctgag	4200
10	cctgggagct	ctctggctaa	ctaggggaacc	cactgcttaa	gcctcaataa	agcttgcctt	4260
	gagtgcctca	agtagtgtgt	gcccgctctgt	tgtgtgactc	tggtaactag	agatccctca	4320
	gaccctttta	gtcagtgtgg	aaaatctcta	gcaggcatgc	cagacatgat	aagatacatt	4380
15	gatgagtttg	gacaaaccac	aactagaatg	cagtgaaaaa	aatgctttat	ttgtgaaatt	4440
	tgtgatgcta	ttgctttatt	tgttaaccatt	ataagctgca	ataaacaagt	taacaacaac	4500
	aattgcattc	attttatgtt	tcagggttcag	ggggaggtgt	gggaggtttt	ttggcgcgcc	4560
20	atcgctcagg	ttcccttttag	tgagggttaa	ttgcgagctt	ggcgtaatca	tggtcatagc	4620
	tgtttcctgt	gtgaaattgt	tatccgctca	caattccaca	caacatacga	gccggaagca	4680
25	taaagtgtaa	agcctggggg	gcctaataag	tgagctaact	cacattaatt	gcgttgcgct	4740
	cactgcccgc	tttccagtcg	ggaaacctgt	cgtgccagct	gcattaatga	atcggccaac	4800
	gcgcggggag	aggcggtttg	cgtattgggc	gctcttcgcg	ttcctcgctc	actgactcgc	4860
30	tgcgctcggg	cgttcggctg	cggcgagcgg	tatcagctca	ctcaaaggcg	gtaatacggg	4920
	tatccacaga	atcaggggat	aacgcaggaa	agaacatgtg	agcaaaaggc	cagcaaaagg	4980
35	ccaggaaccg	taaaaaggcc	gcgttgctgg	cgtttttcca	taggctccgc	ccccctgacg	5040
	agcatcacia	aaatcgacgc	tcaagtcaga	ggtggcgaaa	cccgcagga	ctataaagat	5100
	accaggcggt	tccccctgga	agctccctcg	tgcgctctcc	tgttccgacc	ctgccgctta	5160
40	ccggatacct	gtccgccttt	ctcccttcgg	gaagcgtggc	gctttctcat	agctcacgct	5220
	gtaggtatct	cagttcgggt	taggtcgttc	gctccaagct	gggctgtgtg	cacgaacccc	5280
45	ccgttcagcc	cgaccgctgc	gccttatccg	gtaactatcg	tcttgagtcc	aaccgcgtaa	5340
	gacacgactt	atcgccactg	gcagcagcca	ctggtaacag	gattagcaga	gcgaggtatg	5400
	taggcgggtg	tacagagttc	ttgaagtggg	ggcctaacta	cggctacact	agaagaacag	5460
50	tatttggtat	ctgcgctctg	ctgaagccag	ttaccttcgg	aaaaagagtt	ggtagctctt	5520
	gatccggcaa	acaaaccacc	gctggtagcg	gtgggttttt	tgtttgcaag	cagcagatta	5580
55	cgcgagaaa	aaaaggatct	caagaagatc	ctttgatctt	ttctacgggg	tctgacgctc	5640
	agtggaacga	aaactcacgt	taagggattt	tggatcatgag	attatcaaaa	aggatcttca	5700
	cctagatcct	tttaaatata	aaatgaagtt	ttaaatcaat	ctaaagtata	tatgagtaaa	5760
60	cttgggtctga	cagttaccaa	tgcttaatca	gtgaggcacc	tatctcagcg	atctgtctat	5820

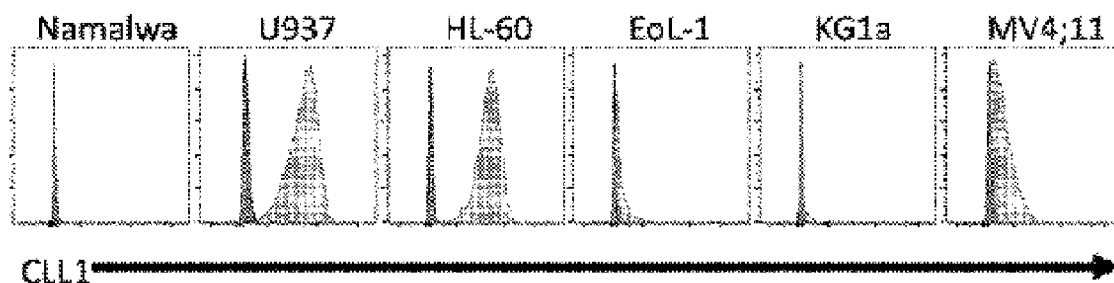
	ttcgttcac	catagttgcc	tgactccccg	tcgtgtagat	aactacgata	cgggagggct	5880
5	taccatctgg	ccccagtgc	gcaatgatac	cgcgagaccc	acgctcaccg	gctccagatt	5940
	tatcagcaat	aaaccagcca	gccggaagg	ccgagcgcag	aagtggctct	gcaactttat	6000
	ccgcctccat	ccagtctatt	aattgttgcc	gggaagctag	agtaagtagt	tcgccagtta	6060
10	atagtttgcg	caacgttggt	gccattgcta	caggcatcgt	ggtgtcacgc	tcgtcgtttg	6120
	gtatggcttc	attcagctcc	ggttcccaac	gatcaaggcg	agttacatga	tccccatgt	6180
15	tgtgcaaaaa	agcggtttag	tccttcgggc	ctccgatcgt	tgtcagaagt	aagttggccg	6240
	cagtgttatc	actcatggtt	atggcagcac	tgcataattc	tcttactgtc	atgccatccg	6300
	taagatgctt	ttctgtgact	ggtgagtact	caaccaagtc	attctgagaa	tagtgtatgc	6360
20	ggcgaccgag	ttgctcttgc	ccggcgctca	tacgggataa	taccgcgcca	catagcagaa	6420
	ctttaaaggt	gctcatcatt	ggaaaacgtt	cttcggggcg	aaaactctca	aggatcttac	6480
25	cgctgttgag	atccagttcg	atgtaaccca	ctcgtgcacc	caactgatct	tcagcatctt	6540
	ttactttcac	cagcgtttct	gggtgagcaa	aaacaggaag	gcaaaatgcc	gcaaaaaagg	6600
	gaataagggc	gacacggaaa	tgttgaatac	tcatactctt	cctttttcaa	tattattgaa	6660
30	gcatttatca	gggttattgt	ctcatgagcg	gatacatatt	tgaatgtatt	tagaaaaata	6720
	aacaaatagg	ggttcgcgcg	acatttcccc	gaaaagtgcc	ac		6762
35							

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Т-клітина CD8+ або CD4+, що містить полінуклеотид, який кодує химерний рецептор антигену (CAR), який містить антигензв'язуючу молекулу, яка специфічно зв'язується з лектиноподібним білком 1 С-типу (CLL-1), трансмембранний домен і внутрішньоклітинний активуючий домен, який містить сигнальний домен CD3-дзета, де зазначена антигензв'язуюча молекула містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (VH), що містить ділянки визначення комплементарності (CDR) 1, 2 та 3 VH, й варіабельну ділянку легкого ланцюга (VL), що містить ділянки визначення комплементарності (CDR) 1, 2 та 3 VL, де
 - а) CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL та CDR3 VL, відповідно, містять амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23 і SEQ ID NO: 24; або
 - б) CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL та CDR3 VL, відповідно, містять амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57 і SEQ ID NO: 58.
2. Т-клітина за п. 1, де
 - а) VH містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 16, а VL містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 21; або
 - б) VH містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 50, а VL містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 55.
3. Т-клітина за п. 1, у якій CAR містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з:
 - (а) SEQ ID NO: 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46 та 48; й
 - (б) SEQ ID NO: 60, 62, 64, 66, 68 та 70.

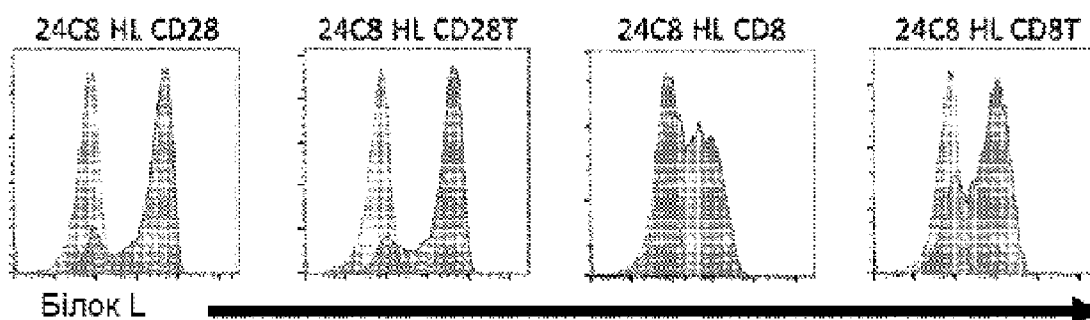
4. Т-клітина за п. 1, у якій полінуклеотид містить послідовність нуклеїнової кислоти, вибрану з групи, що складається з:
(a) SEQ ID NO: 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45 та 47; й
(b) SEQ ID NO: 59, 61, 63, 65, 67 та 69.
5. Т-клітина за п. 1, у якій VH і VL з'єднані лінкером.
6. Т-клітина за п. 5, у якій зазначений лінкер містить SEQ ID NO: 130 або SEQ ID NO: 132.
7. Т-клітина за п. 1, де сигнальний домен CD3-дзета містить амінокислотну послідовність, викладену в SEQ ID NO: 10.
8. Т-клітина за п. 1, де CAR додатково містить позаклітинний домен, переважно, де позаклітинний домен походить від CD8 або CD28.
9. Т-клітина за п. 8, де CAR додатково містить коstimуючий домен, який переважно являє собою сигнальну ділянку CD28, OX-40, 4-1BB (CD137), CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, білка 1 програмованої смерті (PD-1), індукційного коstimулятора Т-клітин (ICOS), асоційованого з функцією лімфоцитів антигену-1 (LFA-1), CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-епсилон, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT (TNFSF14), NKG2C, Ig-альфа (CD79a), DAP-10, Fc-рецептора гамма, молекули МНС класу I, білків-рецепторів ФНП, білка імуноглобуліну, рецептора цитокіну, інтегринів, сигнальних молекул активації лімфоцитів (білків SLAM), активуючих рецепторів NK-клітин, BTLA, рецептора Toll ліганду, ICAM-1, B7-H3, CDS, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRP1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL-2R-бета, IL-2R-гамма, IL-7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD (CD11d), ITGAE (CD103), ITGAL (CD11a), ITGAM (CD11b), ITGAX (CD11c), ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (тактильний), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG (Cbp), CD19a, ліганду, що специфічно зв'язується з CD83, або будь-яку їх комбінацію, переважно де коstimуючий домен містить коstimуючий домен CD28 або коstimуючий домен CD8, більш переважно, де коstimуючий домен CD28 містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6 і SEQ ID NO: 8, або коstimуючий домен CD8 містить SEQ ID NO: 14.
10. Т-клітина за п. 1, де зазначена Т-клітина являє собою аутологічну Т-клітину.
11. Т-клітина за п. 1, де зазначена Т-клітина являє собою алогенну Т-клітину.
12. Спосіб отримання Т-клітини за будь-яким з пп. 1-11, що включає трансдукцію або трансфекцію Т-клітини вектором, який містить полінуклеотид.
13. Застосування Т-клітини за будь-яким з пп. 1-11 для виготовлення лікарського засобу для лікування раку, що експресує CLL-1, або запального/аутоімунного захворювання.
14. Застосування за п. 13, де рак вибраний із групи, що складається з гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ), хронічного мієлогенного лейкозу (ХМЛ), хронічного мієломоноцитарного лейкозу (ХММЛ), ювенільного мієломоноцитарного лейкозу, атипового хронічного мієлоїдного лейкозу, гострого промієлоцитарного лейкозу (ГПЛ), гострого монобластного лейкозу, гострого еритроїдного лейкозу, гострого мегакаріобластного лейкозу, мієлодиспластичного синдрому (МДС), мієлопроліферативного захворювання, мієлоїдного новоутворення, мієлоїдної саркоми та бластичної плазмоцитоїдної дендритноклітинної неоплазми (BPDCN).
15. Застосування за п. 13, де рак являє собою лейкоз, лімфому або мієлому.
16. Застосування за п. 13, де запальне/аутоімунне захворювання вибране із групи, що складається з ревматоїдного артриту, псоріазу, алергії, астми, хвороби Крона, запального захворювання кишечника (ЗЗК), синдрому подразненого кишечника (СПК), фіброміалгії, мастоцитозу та целіакії.
17. Застосування за п. 13, де запальне/аутоімунне захворювання являє собою ревматоїдний артрит, астму, мастоцитоз або целіакію.

Експресія CLL-1 в різних лініях ракових клітин



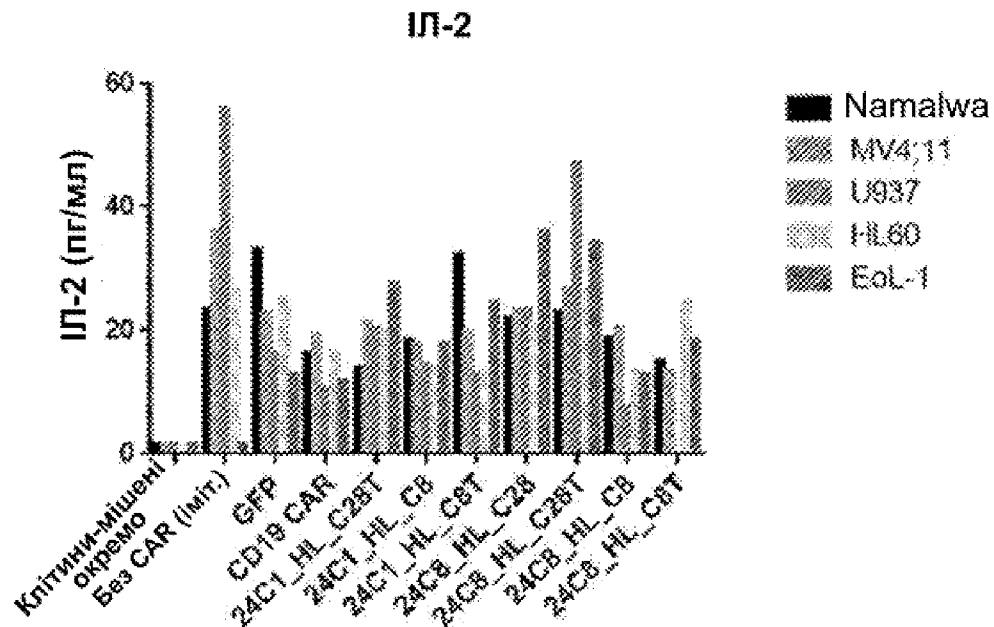
Фіг. 1

Експресія CAR проти CLL-1, яку визначали за білком L, через 6 год після електропорації мРНК

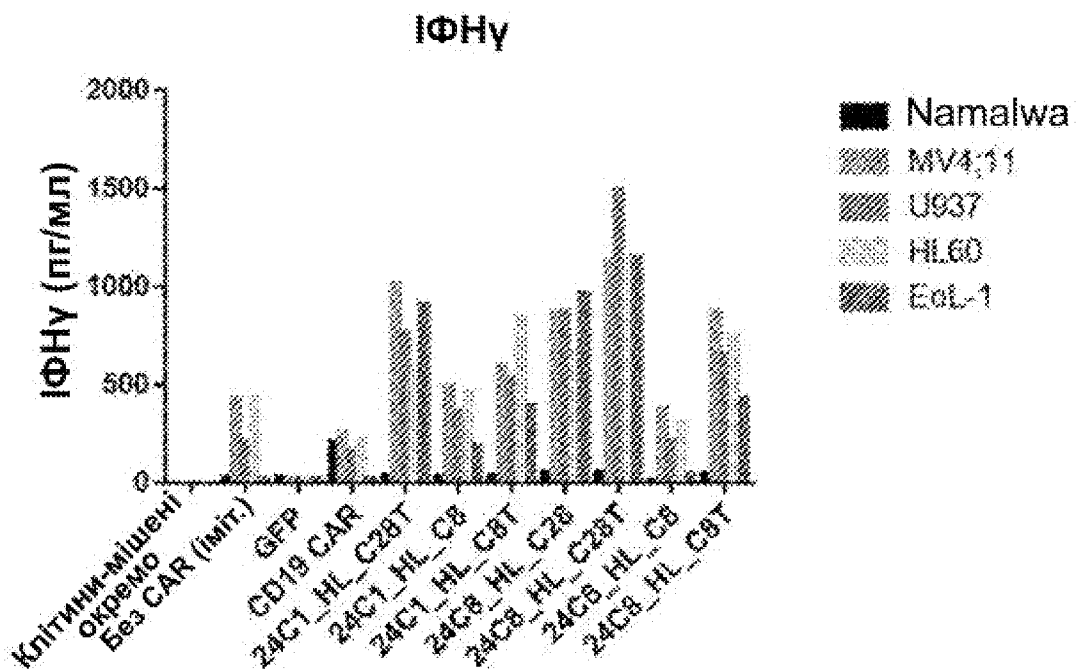


Фіг. 2

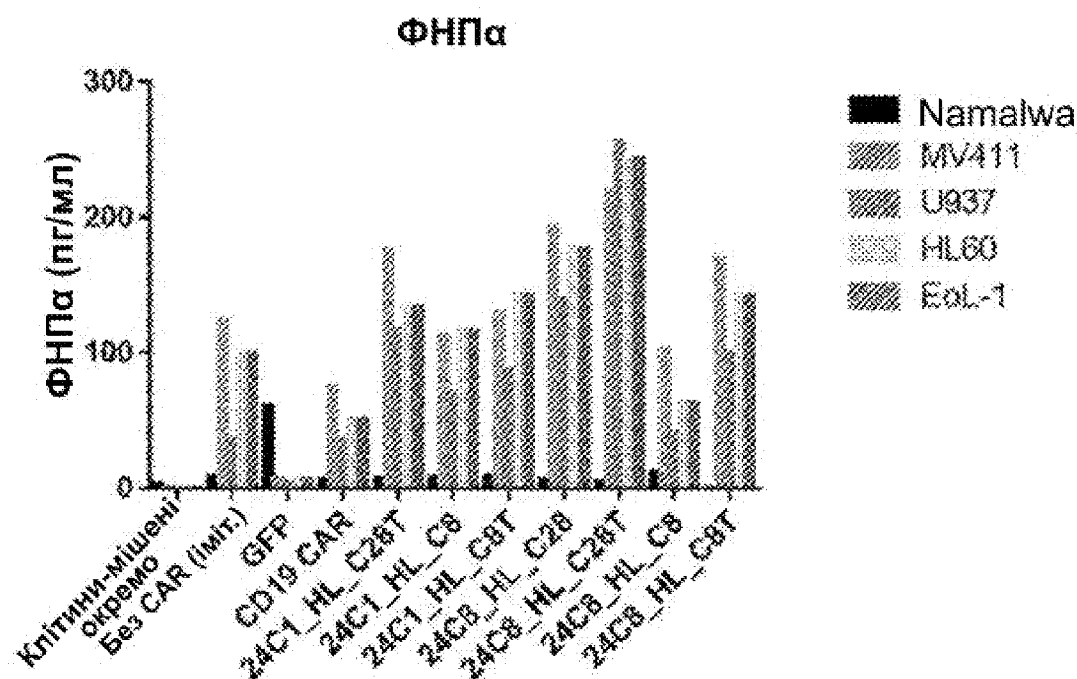
**Аналіз вивільнення цитокінів з різних конструйованих Т-клітин,
що експресують CAR проти
CLL-1, через 24 год після електропорації мРНК**



Фіг. 3

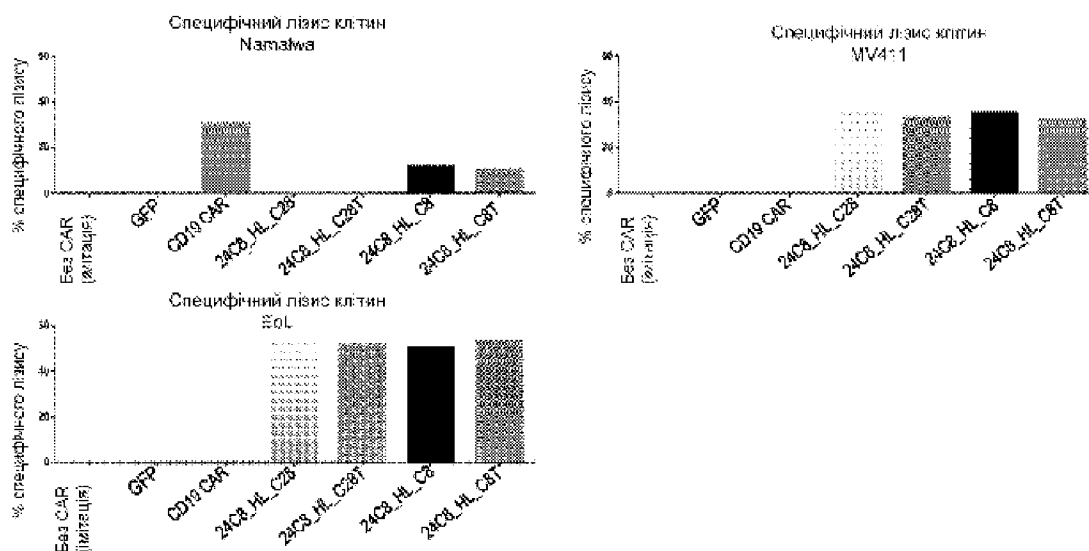


Фіг. 3 продовження



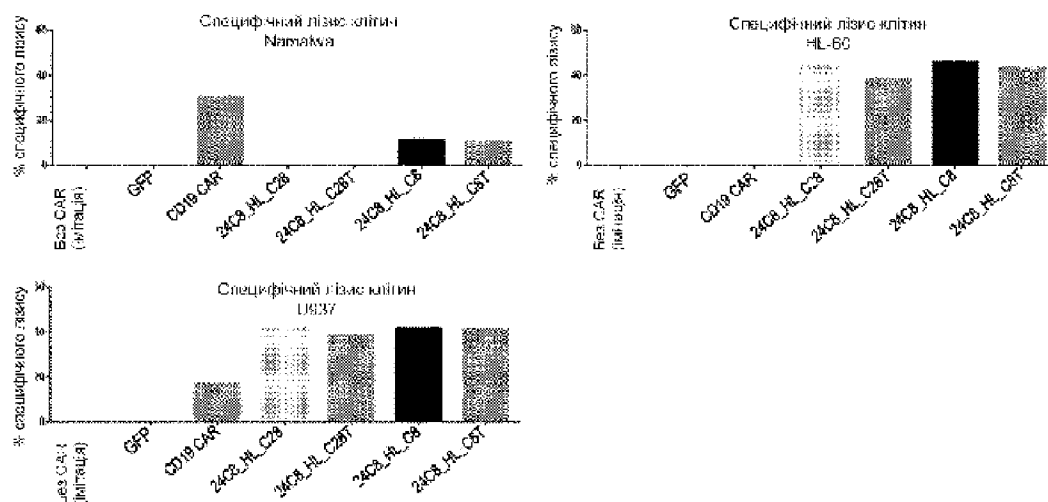
Фіг. 3 продовження

Цитолітична активність різних конструйованих Т-клітин, що експресують CAR проти CLL-1, через 24 год після електропорації мРНК



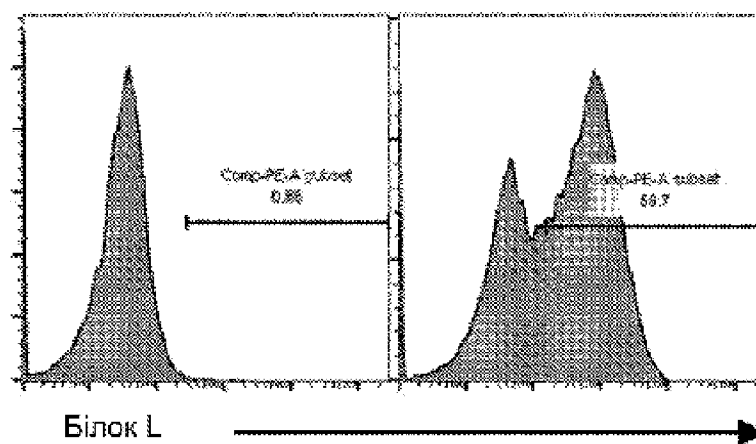
Фіг. 4

Цитолітична активність різних конструйованих Т-клітин, що експресують CAR проти CLL-1, через 24 год після електропорації мРНК



Фіг. 5

Експресія CLL-1, яку визначають за білком L, на 12 день після трансдукції



Фіг. 6

Аналіз звільнення цитокінів з Т-клітин, що експресують CAR проти CLL-1, після спільного культивування впродовж 16 год з різними лініями клітин-мішеней

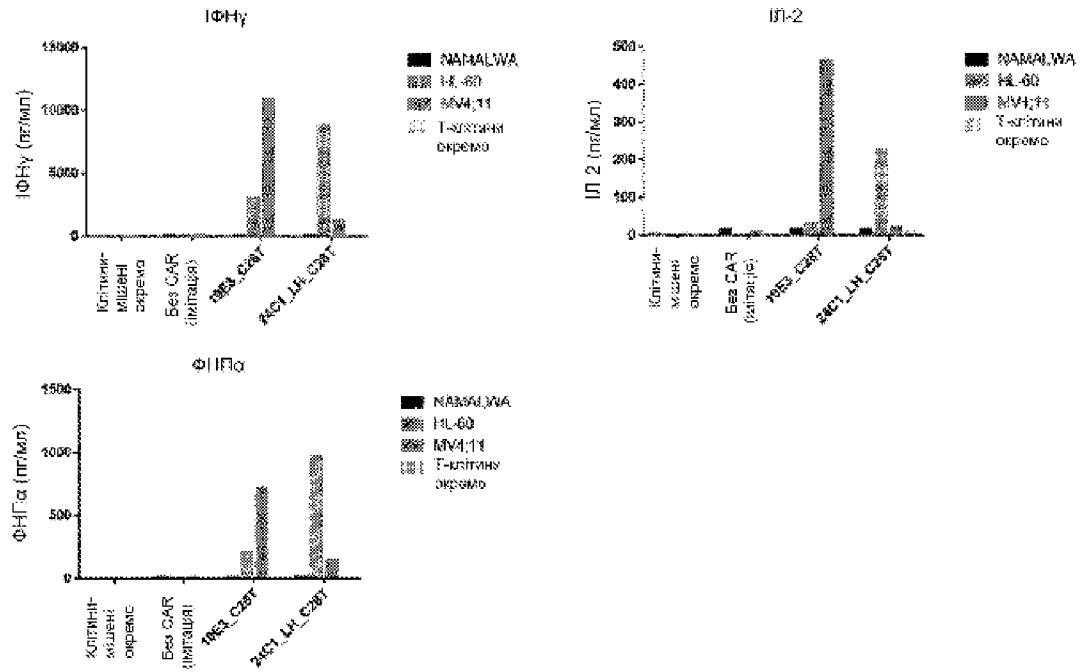


Fig. 7

Цитолітична активність Т-клітин, що експресують CAR проти CLL-1, після спільного культивування впродовж 16 год і 40 год з різними лініями клітин-мішеней

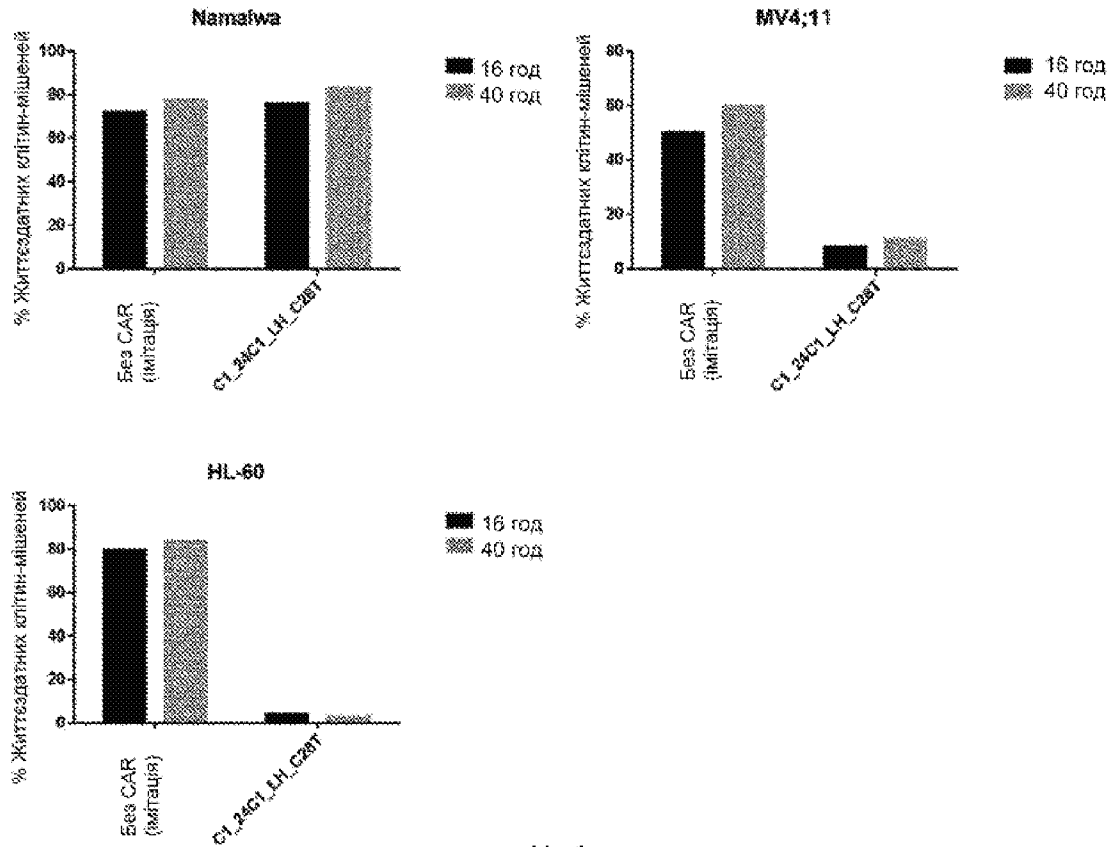


Fig. 8

	SEQ ID NO:			
	VL	CDR1	CDR2	CDR3
24C1 VL	21	22	23	24
24C8 VL	55	56	57	58
20C5.1 VL	77	78	79	80
20C5.2 VL	99	100	101	102

Fig. 9D

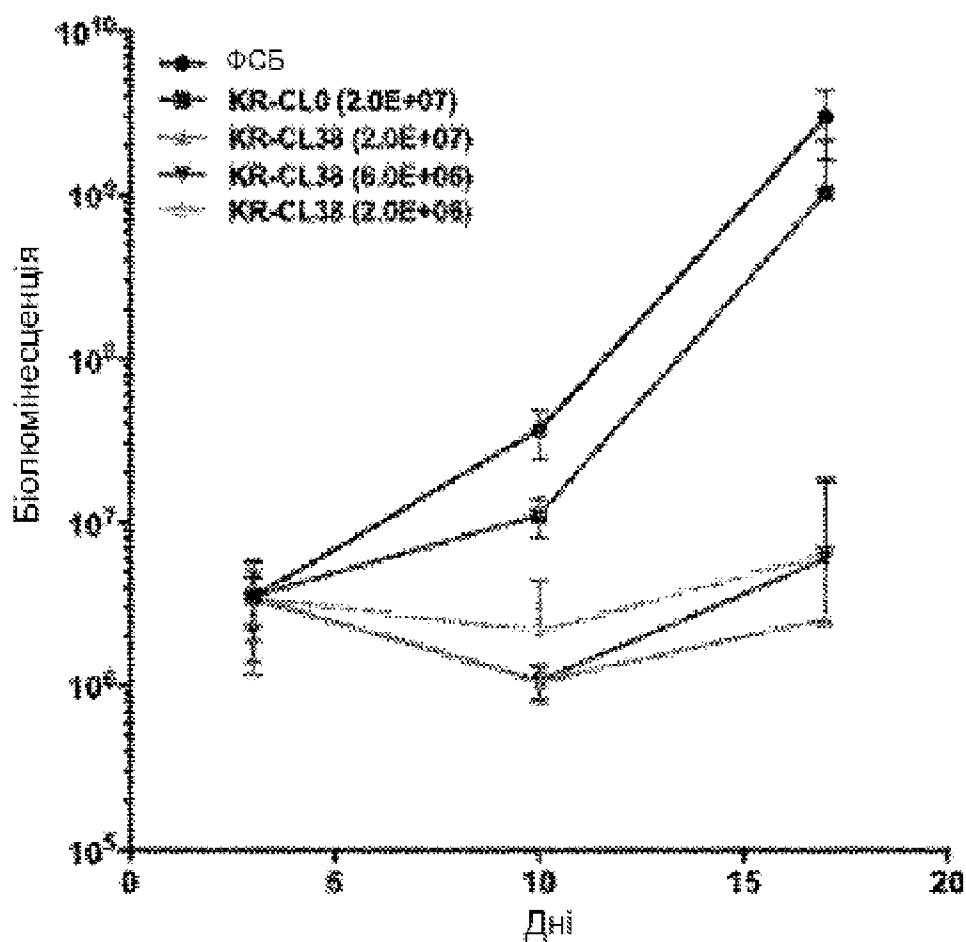


Fig. 10