



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2012101828/10, 04.06.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
04.06.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
25.06.2009 US 61/220,344

(43) Дата публикации заявки: 27.07.2013 Бюл. № 21

(45) Опубликовано: 10.01.2015 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: EP 2062982 A1, 27.05.2009 . US 20060234234 A1, 19.10.2006 . US 0006416948 B1, 09.07.2002 . US 20020110807 A1, 15.08.2002 . RU 2314316 C2, 10.01.2008

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 25.01.2012

(86) Заявка РСТ:  
US 2010/037477 (04.06.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2010/151416 (29.12.2010)

Адрес для переписки:

123242, Москва, Кудринская пл., 1, а/я 35,  
"Михайлюк, Сороколат и партнеры-патентные поверенные", пат.пов. Е.Л.Носыревой, рег. N 886

(72) Автор(ы):

**РОБИНЗ, Харлан, С. (US),  
УОРРЕН, Эдус, Х. (US),  
КАРЛСОН, Кристофер, Скотт (US)**

(73) Патентообладатель(и):

**ФРЕД ХАТЧИНСОН КАНСЭР РИСЕЧ  
СЕНТЕР (US)**

**(54) СПОСОБ ИЗМЕРЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИММУНИТЕТА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области молекулярной биологии, биохимии, иммунологии и генетической инженерии. Предложена композиция для определения разнообразия CDR3

последовательностей TCRB или IGH в образце. Изобретение может быть использовано для оценки адаптивной иммунной системы пациентов в медицине. 35 з.п. ф-лы, 14 табл., 14 пр.

RU 2 539 032 C2

RU 2 539 032 C2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2012101828/10, 04.06.2010**

(24) Effective date for property rights:  
**04.06.2010**

Priority:

(30) Convention priority:  
**25.06.2009 US 61/220,344**

(43) Application published: **27.07.2013** Bull. № 21

(45) Date of publication: **10.01.2015** Bull. № 1

(85) Commencement of national phase: **25.01.2012**

(86) PCT application:  
**US 2010/037477 (04.06.2010)**

(87) PCT publication:  
**WO 2010/151416 (29.12.2010)**

Mail address:

**123242, Moskva, Kudrinskaja pl., 1, a/ja 35,  
"Mikhajljuk, Sorokolat i partnery-patentnye  
poverennye", pat.pov. E.L.Nosyrevoj, reg.N 886**

(72) Inventor(s):

**ROBINS Harlan S. (US),  
WARREN Edus H. (US),  
CARLSON Christopher Scott (US)**

(73) Proprietor(s):

**FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH  
CENTER (US)**

(54) **METHOD FOR MEASURING ARTIFICIAL IMMUNITY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to molecular biology, biochemistry, immunology and gene engineering. What is presented is a composition for specifying a variety of CDR3 sequences of TCRB or

IGH in a sample.

EFFECT: invention can be used for assessing the patient's adaptive immune system in medicine.

36 cl, 14 tbl, 14 ex

**C 2  
2 5 3 9 0 3 2  
R U**

**R U  
2 5 3 9 0 3 2  
C 2**

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка заявляет преимущество предварительной заявки на патент США №61/220,344, поданной 25 июня 2009 г., и тем самым включенной ссылкой во всей ее полноте.

### 5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Описан способ измерения адаптивного иммунитета пациента путем анализа разнообразия генов рецепторов Т-клеток или генов антител с использованием крупномасштабного секвенирования нуклеиновой кислоты, экстрагированной из клеток адаптивной иммунной системы.

### 10 ПРЕДПОСЫЛКИ

[0003] Имунокомпетентность является способностью организма продуцировать нормальный иммунный ответ (т.е. продуцирование антител и/или опосредованный клетками иммунитет) после воздействия патогена, который может быть живым организмом (таким как бактерия или грибок), вируса или специфических антигенных  
15 компонентов, выделенных из патогена и введенных в вакцину. Имунокомпетентность является противоположностью иммунодефициту, или иммунной некомпетентности, или ослабленному иммунитету. Несколькими примерами могли бы быть новорожденный, у которого пока нет полностью функционирующей иммунной системы, но у которого могут быть переданное матерью антитело (иммунодефицитный); пациент на поздней  
20 стадии СПИДа с разрушенной или разрушающейся иммунной системой (иммунная некомпетентность); реципиент с трансплантатом, принимающий лекарство для того, чтобы его организм не отторгал донорский орган (ослабленный иммунитет); связанное с возрастом ослабление функции Т-клеток у лиц пожилого возраста; или индивидуумы, подвергшиеся радиации или химиотерапевтическим лекарственным средствам. Могут  
25 быть случаи совмещения, но эти выражения представляют все показатели дисфункциональной иммунной системы. В отношении лимфоцитов иммунокомпетентность означает, что В-клетка или Т-клетка является зрелой и может распознавать антигены и позволять человеку повышать иммунный ответ.

[0004] Имунокомпетентность зависит от способности адаптивной иммунной системы  
30 повышать иммунный ответ, специфический для любых потенциальных чужеродных антигенов, используя высоко полиморфные рецепторы, закодированные В-клетками (иммуноглобулины, Ig) и Т-клетками (Т-клеточные рецепторы, TCR).

[0005] Ig, экспрессированные В-клетками, представляют собой белки, включающие четыре полипептидные цепи, две тяжелые цепи (H цепи) и две легкие цепи (L цепи),  
35 формирующих  $H_L$  структуру. Каждая пара H и L цепей содержит гипервариабельный домен, включающий  $V_L$  и  $V_H$  участок, и константный домен. H цепи Ig бывают нескольких типов:  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\alpha$  и  $\beta$ . Разнообразие Ig у индивидуума в основном определено гипервариабельным доменом. V домен H цепей создается комбинаторным соединением трех типов сегментов гена «germline», сегментами  $V_H$ ,  $D_H$  и  $J_H$ . Разнообразие  
40 последовательности гипервариабельного домена, кроме того, увеличивается независимым добавлением и делецией нуклеотидов в соединениях  $V_H-D_H$ ,  $D_H-J_H$  и  $V_H-J_H$  во время процесса перестройки гена Ig. В этом отношении иммунокомпетентность отражается в разнообразии Ig.

[0006] TCR, экспрессированные  $\alpha\beta$  Т-клетками, являются белками, включающими две трансмембранные полипептидные цепи ( $\alpha$  и  $\beta$ ), экспрессированные от TCRA и TCRB генов, соответственно. Подобные TCR белки экспрессированы в гамма-дельта Т-клетках, из TCRD и TCRG локусов. Каждый TCR пептид содержит переменные определяющие

комплементарность участка (CDR), а также каркасные участки (FR) и константный участок. Разнообразие последовательностей  $\alpha\beta$  T-клеток в значительной степени определено аминокислотной последовательностью петель третьего определяющего комплементарность участка (CDR3) переменных доменов  $\alpha$  и  $\beta$  цепей, где разнообразие является результатом рекомбинации между переменным ( $V_\beta$ ), разнообразным ( $D_\beta$ ) и соединяющим ( $J_\beta$ ) генными сегментами в локусе  $\beta$  цепи и между аналогичными  $V_\alpha$  и  $J_\alpha$  генными сегментами в локусе  $\alpha$  цепи, соответственно. Существование множества таких генных сегментов в локусах  $\alpha$  и  $\beta$  цепей TCR предоставляет большое число отдельных CDR3 последовательностей, подлежащих кодированию. Разнообразие CDR3 последовательностей, кроме того, увеличивается в зависимости от добавления и деления нуклеотидов на  $V_\beta$ - $D_\beta$ ,  $D_\beta$ - $J_\beta$  и  $V_\alpha$ - $J_\alpha$  соединениях во время процесса перестройки TCR гена. В этом отношении, иммунокомпетентность отражается в разнообразии TCR.

[0007] Существует назревшая потребность в способах оценки или измерения адаптивной иммунной системы пациентов в различных условиях, будь то иммунокомпетентность при ослабленном иммунитете или разрегулированный адаптивный иммунитет при аутоиммунном заболевании. Существует потребность в способах диагностики состояния заболевания или эффекты старения путем оценки иммунокомпетентности пациента. Таким же образом должны быть проконтролированы результаты лечений, которые модифицируют иммунную систему, путем оценки иммунокомпетентности пациента, в процессе прохождения курса лечения. С другой стороны, существует потребность в способах контроля адаптивной иммунной системы в контексте вспышек аутоиммунного заболевания и ремиссий в целях контроля ответа на лечение или потребность начать профилактическое лечение предсимптоматически.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0008] Одним аспектом данного изобретения является композиция, включающая:

- многообразие праймеров V сегмента, где каждый праймер включает последовательность, которая комплементарна отдельному функциональному V сегменту или небольшому семейству V сегментов; и

- многообразие праймеров J-сегмента, где каждый праймер включает последовательность, которая комплементарна J сегменту;

где праймеры V сегмента и J-сегмента разрешают амплификацию CDR3 участка TCR путем многократной полимеразной цепной реакции (PCR) с продуцированным многообразием амплифицированных молекул ДНК, достаточных для определения разнообразия TCR генов. Одним вариантом осуществления данного изобретения является композиция, где каждый праймер V сегмента включает последовательность, которая комплементарна отдельному  $V_\beta$  сегменту, а каждый праймер J сегмента включает последовательность, которая комплементарна  $J_\beta$  сегменту, и где праймеры V сегмента и J-сегмента разрешают амплификацию CDR3 участка TCR $\beta$ . Другим вариантом осуществления является композиция, где каждый праймер V-сегмента включает последовательность, которая комплементарна отдельному функциональному  $V_\alpha$  сегменту, а каждый праймер J сегмента включает последовательность, которая комплементарна  $J_\alpha$  сегменту, и где праймеры V сегмента и J-сегмента разрешают амплификацию CDR3 участка TCR $\alpha$ .

[0009] Другим вариантом осуществления данного изобретения является композиция, где праймеры V сегмента гибридизируются с консервативным сегментом и имеют подобную прочность отжига. В другом варианте осуществления праймер V сегмента заякорен в положении -43 в  $V_\beta$  сегменте относительно сигнальной последовательности

рекомбинации (RSS). В другом варианте осуществления многообразии праймеров V сегмента включает по меньшей мере из 45 праймеров, специфических к 45 различным V $\beta$  генам. В другом варианте осуществления праймеры V сегмента имеют последовательности, которые выбраны из группы, включающей SEQ ID NOS:1-45. В другом варианте осуществления праймеры V сегмента имеют последовательности, которые выбраны из группы, включающей SEQ ID NOS:58-102. Другой вариант осуществления, где праймер V сегмента для каждого V $\beta$  сегмента.

[0010] Другим вариантом осуществления данного изобретения является композиция, где праймеры J сегмента гибридизируются с элементом консервативного каркасного участка J $\beta$  сегмента и имеют подобную прочность отжига. Композиция по пункту 2, где многообразие праймеров J сегмента состоит по меньшей мере из тринадцати праймеров, специфических к тринадцати различным J $\beta$  генам. Другим вариантом осуществления является композиция по п.2, где праймеры J сегмента имеют последовательности, выбранные из группы, включающей SEQ ID NOS:46-57. В другом варианте осуществления праймеры J сегмента имеют последовательности, выбранные из группы, включающей SEQ ID NOS:102-113. Другим вариантом осуществления является праймер J сегмента для каждого J $\beta$  сегмента. В другом варианте осуществления все праймеры J сегмента отжигаются с одинаковым консервативным мотивом.

[0011] Другим вариантом осуществления данного изобретения является композиция, где амплифицированная молекула ДНК начинается с указанного консервативного мотива и амплифицирует соответствующую последовательность для диагностической идентификации J сегмента, и включает CDR3 соединение, и распространяется в V сегмент. В другом варианте осуществления каждый из амплифицированных сегментов J $\beta$  гена имеет уникальный свободный конец из четырех оснований в положениях от +11 до +14 ниже RSS сайта.

[0012] Другим аспектом данного изобретения является композиция, дополнительно включающая совокупность секвенирующихся олигонуклеотидов, где секвенирующие олигонуклеотиды гибридизируются с участками в амплифицированных молекулах ДНК. Вариантом осуществления являются гибридизация секвенирующих олигонуклеотидов рядом со свободным концом из четырех оснований в амплифицированных сегментах J $\beta$  генов в положениях от +11 до +14 ниже RSS сайта. В другом варианте осуществления секвенирующие олигонуклеотиды выбраны из группы, включающей SEG ID NOS:58-70. В другом варианте осуществления V сегмент или J-сегмент выбран так, чтобы включать коррекцию ошибок последовательности путем слияния близко родственных последовательностей. Другим вариантом осуществления является композиция, дополнительно включающая универсальный праймер C сегмента для образования кДНК из мРНК.

[0013] Другим аспектом данного изобретения является композиция, включающая:  
- многообразие праймеров V сегмента, где каждый праймер V сегмента включает последовательность, которая комплементарна отдельному функциональному V сегменту или небольшому семейству V сегментов; и

- многообразие праймеров J сегмента, где каждый праймер J сегмента включает последовательность, которая комплементарна J сегменту;

где праймеры V сегмента и J-сегмента разрешают амплификацию CDR3 участка TCRG путем многократной полимеразной цепной реакции (PCR) с получением многообразия амплифицированных молекул ДНК, достаточных для определения разнообразия генов тяжелых цепей антител.

[0014] Другим аспектом данного изобретения является композиция, включающая:

- многообразии праймеров V сегмента, где каждый праймер V сегмента включает последовательность, которая комплементарна отдельному функциональному V сегменту или небольшому семейству V сегментов; и

5 - многообразии праймеров J сегмента, где каждый праймер J сегмента включает последовательность, которая комплементарна J сегменту;

где праймеры V сегмента и J сегмента разрешают амплификацию CDR3 участка тяжелой цепи (IGH) антитела путем многократной полимеразной цепной реакции (PCR) с продуцированным многообразием амплифицированных молекул ДНК, достаточных для определения разнообразия генов тяжелой цепи антитела.

10 [0015] Другим аспектом данного изобретения является композиция, включающая:

- многообразии праймеров V сегмента, где каждый праймер V сегмента включает последовательность, которая комплементарна отдельному функциональному V сегменту или небольшому семейству V сегментов; и

15 - многообразии праймеров J сегмента, где каждый праймер J сегмента включает последовательность, которая комплементарна J сегменту;

где праймеры V сегмента и J сегмента разрешают амплификацию V<sub>L</sub> участка легкой цепи (IGL) антитела путем многократной полимеразной цепной реакции (PCR) с продуцированным многообразием амплифицированных молекул ДНК, достаточных для определения разнообразия генов легкой цепи антитела.

20 [0016] Другим аспектом данного изобретения является способ, включающий:

- отбор многообразия праймеров V сегмента, где каждый праймер V сегмента включает последовательность, которая комплементарна отдельному функциональному V сегменту или небольшому семейству V сегментов; и

25 - отбор многообразия праймеров J сегмента, где каждый праймер J сегмента включает последовательность, которая комплементарна J сегменту;

- комбинирование праймеров V сегмента и J сегмента с образцом геномной ДНК для разрешения амплификации CDR3 участка путем многократной полимеразной цепной реакции (PCR) с получением многообразия амплифицированных молекул ДНК, достаточных для определения разнообразия TCR генов.

30 [0017] Одним вариантом осуществления данного изобретения является способ, где каждый праймер V сегмента включает последовательность, которая комплементарна отдельному функциональному V $\beta$  сегменту, а каждый праймер J сегмента включает последовательность, которая комплементарна J $\beta$  сегменту; и где комбинирование

35 праймеров V сегмента и J сегмента с образцом геномной ДНК разрешает амплификацию CDR3 участка TCR путем многократной полимеразной цепной реакции (PCR) и продуцирует многообразие амплифицированных молекул ДНК. В другом варианте осуществления каждый праймер V сегмента включает последовательность, которая комплементарна отдельному функциональному V $\alpha$  сегменту, а каждый праймер J

40 сегмента включает последовательность, которая комплементарна J $\alpha$  сегменту; и где комбинирование праймеров V сегмента и J сегмента с образцом геномной ДНК разрешает амплификацию CDR3 участка TCR путем многократной полимеразной цепной реакции (PCR) и продуцирует многообразие амплифицированных молекул ДНК.

[0018] Другим вариантом осуществления данного изобретения является способ, дополнительно включающий этап секвенирования амплифицированных молекул ДНК.

45 В другом варианте осуществления на этапе секвенирования используется совокупность секвенирующих олигонуклеотидов, которые гибридизируются с участками в амплифицированных молекулах ДНК. Другим вариантом осуществления является способ, дополнительно включающий этап расчета общего разнообразия CDR3

последовательностей TCR $\beta$  среди амплифицированных молекул ДНК. В другом варианте осуществления способ показывает, что общее разнообразие нормального человека составляет более  $1 \cdot 10^6$  последовательностей, более  $2 \cdot 10^6$  последовательностей или

5 более  $3 \cdot 10^6$  последовательностей.

[0019] Другим аспектом данного изобретения является способ диагностики иммунодефицита у пациента-человека, включающий измерение разнообразия CDR3 последовательностей TCR пациента, и сравнение разнообразия субъекта с разнообразием, полученным от нормального субъекта. Вариантом осуществления

10 данного изобретения является способ, где измерение разнообразия последовательностей TCR включает этапы:

- отбора многообразия праймеров V сегмента, где каждый праймер V сегмента включает последовательность, которая комплементарна отдельному функциональному V сегменту или небольшому семейству V сегментов; и

- 15 - отбор многообразия праймеров J сегмента, где каждый праймер J сегмента включает последовательность, которая комплементарна J сегменту;

- комбинирование праймеров V сегмента и J сегмента с образцом геномной ДНК для разрешения амплификации CDR3 участка TCR путем многократной полимеразной цепной реакции (PCR) с продуцированным многообразием амплифицированных молекул

20 ДНК;

- секвенирование амплифицированных молекул ДНК;

- расчет общего разнообразия CDR3 последовательностей TCR среди амплифицированных молекул ДНК.

[0020] Вариантом осуществления данного изобретения является способ, где сравнение

25 разнообразия определяется расчетом с использованием следующего уравнения:

$$\Delta(t) = \sum_x E(n_x)_{\text{измерение } t+2} - \sum_x E(n_x)_{\text{измерение } t} = \int_0^{\infty} e^{-\lambda} (1 - e^{-\lambda t}) dG(\lambda),$$

где  $G(\lambda)$  является эмпирической функцией распределения параметров  $\lambda_1, \dots, \lambda_S$ ,  $n_x$

30 является числом клонотипов, секвенированных строго  $x$  раз, и

$$E(n_x) = \int_0^{\infty} \left( \frac{e^{-\lambda} \lambda^x}{x!} \right) dG(\lambda).$$

[0021] Другим вариантом осуществления данного изобретения является способ, где

35 сравнивается разнообразие по меньшей мере двух образцов геномной ДНК. В другом варианте осуществления один образец геномной ДНК является образцом от пациента, а другой образец - от нормального субъекта. В другом варианте осуществления один образец геномной ДНК является образцом от пациента перед терапевтическим курсом

40 лечения, а другой образец - от пациента после курса лечения. В другом варианте осуществления два образца геномной ДНК являются образцами от одного и того же пациента в различные точки времени во время курса лечения. В другом варианте осуществления заболевание диагностируется на основе сравнения разнообразия среди образцов геномной ДНК. В другом варианте осуществления иммунокомпетентность

45 пациента-человека оценивается путем сравнения.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0022] TCR и гены Ig могут образовывать миллионы отличных белков путем соматической мутации. Вследствие этого создающего разнообразие механизма

гипервариабельные определяющие комплементарность участки этих генов могут кодировать последовательности, которые могут взаимодействовать с миллионами лигандов, и эти участки связаны с константным участком, который может передавать сигнал клетке, показывающей связывание родственного лиганда белка.

5 [0023] Адаптивная иммунная система применяет несколько стратегий для создания спектра антигенных рецепторов Т- и В-клеток с достаточным разнообразием для распознавания группы потенциальных патогенов. В  $\alpha\beta$  и  $\gamma\delta$  Т-клетках, которые, прежде всего, распознают пептидные антигены, представленные молекулами МНС, большая часть из разнообразия рецепторов содержится в третьем определяющем  
10 комплементарность участке (CDR3)  $\alpha$  и  $\beta$  цепей (или  $\gamma$  и  $\delta$  цепей) Т-клеточного рецептора (TCR). Хотя было приблизительно оценено, что адаптивная иммунная система может образовывать до  $10^{18}$  отличных TCR  $\alpha\beta$  пар, прямая экспериментальная оценка CDR3 разнообразия TCR не удалась.

15 [0024] В данном документе описывается новый способ измерения CDR3 разнообразия TCR, который основан на секвенировании отдельной молекулы ДНК, и применение этого подхода к последовательности CDR3 участков в миллионах перестроенных TCR $\beta$  генов, выделенных из Т-клеток периферической крови двух здоровых взрослых людей.

20 [0025] Способность адаптивной иммунной системы повышать иммунный ответ, специфический для любого из большого количества потенциальных чужеродных антигенов, которым индивидуум может быть подвергнут, зависит от высоко полиморфных рецепторов, закодированных В-клетками (иммуноглобулинами) и Т-клетками (Т-клеточными рецепторами; TCR). TCR, экспрессированные  $\alpha\beta$  Т-клетками, которые, прежде всего, распознают пептидные антигены, представленные молекулами  
25 главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I и II, являются гетеродимерными белками, включающими две трансмембранные полипептидные цепи ( $\alpha$  и  $\beta$ ), причем каждая содержит один вариабельный и один константный домен. Пептидная специфичность  $\alpha\beta$  Т-клеток в значительной части определяется аминокислотной последовательностью, закодированной в петлях третьего определяющего  
30 комплементарность участка (CDR3) вариабельных доменов  $\alpha$  и  $\beta$  цепи. CDR3 участки  $\beta$  и  $\alpha$  цепей сформированы рекомбинацией между неперекрывающимися вариабельным ( $V_\beta$ ), разнообразным ( $D_\beta$ ) и соединяющим ( $J_\beta$ ) сегментами гена в локусе  $\beta$  цепи и между аналогичными  $V_\alpha$  и  $J_\alpha$  сегментами гена в локусе  $\alpha$  цепи, соответственно. Существование множества таких генных сегментов в локусах  $\alpha$  и  $\beta$  цепи TCR разрешает большое число  
35 отличных CDR3 последовательностей, подлежащих кодированию. Разнообразие CDR3 последовательностей, кроме того, увеличивается независимым от матрицы добавлением и делецией нуклеотидов на  $V_\beta$ - $D_\beta$ ,  $D_\beta$ - $J_\beta$  и  $V_\alpha$ - $J_\alpha$  соединениях во время процесса генной перестройки TCR.

40 [0026] Предыдущие попытки оценки разнообразия рецепторов в спектре  $\alpha\beta$  Т-клеток взрослого человека зависели от исследования перестроенных генов  $\alpha$  и  $\beta$  цепи TCR, экспрессированных в небольших хорошо определенных подсовокупностях спектра с последующей экстраполяцией разнообразия, присутствующего в этих подсовокупностях, на полный спектр, с оценкой приблизительно  $10^6$  уникальных TCR $\beta$  цепи CDR3 последовательностей на индивидуум, с 10-20% этих уникальных TCR $\beta$  CDR3  
45 последовательностей, экспрессированными клетками в «обученной» антигеном CD45RO<sup>+</sup> категории. Точность и четкость этой оценки весьма ограничены необходимостью экстраполировать разнообразие, наблюдаемое в сотнях последовательностей, на полный спектр, и вполне возможно, что реальное число уникальных TCR $\beta$  цепи CDR3



последовательностей в  $\alpha\beta$  Т-клеточном спектре значительно больше, чем  $1 \times 10^6$ .

[0027] Недавние достижения в высокопроизводительной технологии ДНК секвенирования сделали возможным значительно более глубокое секвенирование, чем основанные на капиллярах технологии. Комплексная библиотека матричных молекул, несущих универсальные PCR адаптерные последовательности на каждом конце, гибридизована с «газоном» комплементарных олигонуклеотидов, иммобилизованных на твердой поверхности. Твердофазная PCR используется для амплификации гибридизованной библиотеки, что дает в результате миллионы матричных кластеров на поверхности, причем каждый включает множество (~1000) идентичных копий отдельной молекулы ДНК из оригинальной библиотеки. Интервал 30-54 пар оснований в молекулах в каждом кластере секвенирован с использованием химической технологии обратимой терминации с использованием красителей, для разрешения одновременного секвенирования из геномной ДНК перестроенных CDR3 участков TCR $\beta$  цепи, выполняемого в миллионах Т-клеток. Такой подход дает возможность прямого секвенирования значительной доли уникально перестроенных CDR3 участков TCR $\beta$  в популяциях  $\alpha\beta$  Т-клеток, что тем самым разрешает оценить относительную частоту каждой CDR3 последовательности в популяции.

[0028] Точная оценка разнообразия CDR3 последовательностей TCR $\beta$  в полном  $\alpha\beta$  Т-клеточном спектре из разнообразия, измеренного в конечной выборке Т-клеток, требует оценки числа CDR3 последовательностей, присутствующих в спектре, которые не наблюдались в образце. CDR3 разнообразие TCR $\beta$  цепи в полном  $\alpha\beta$  Т-клеточном спектре было оценено с использованием прямых измерений числа уникальных CDR3 последовательностей TCR $\beta$ , наблюдаемых в образцах крови, содержащих миллионы  $\alpha\beta$  Т-клеток. Результаты в данном документе идентифицируют нижнюю границу для CDR3 разнообразия TCR $\beta$  в CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеточных категориях, которая в несколько раз выше, чем предыдущие оценки. Кроме того, результаты в данном документе демонстрируют, что имеется по меньшей мере  $1,5 \times 10^6$  уникальных CDR3 последовательностей TCR $\beta$  в CD45RO<sup>+</sup> категории «обученных» антигеном Т-клеток, большая доля которых присутствует при низкой относительной частоте. Существование такой разнообразной популяции CDR3 последовательностей TCR $\beta$  в «обученных» антигеном клетках ранее не было продемонстрировано.

[0029] Разнообразный пул TCR $\beta$  цепей в каждом здоровом индивидууме является образцом из оцененного теоретического предела более  $10^{11}$  возможных последовательностей. Однако реализованная совокупность перестроенных TCR не равномерно отобрана из этого теоретического предела. Различные V $\beta$  и J $\beta$  обнаружены с более чем тысячекратной разностью частот. Кроме того, степени инсерции нуклеотидов являются сильно смещенными. Этот уменьшенный предел полученных TCR $\beta$  последовательностей ведет к вероятности обладания людьми общими  $\beta$  цепями. С данными о последовательностях, сгенерированными способами, описанными в данном документе, могут быть вычислены *in vivo* применение J, применение V, моно- и динуклеотидные смещения и зависимое от положения применение аминокислот. Эти смещения значительно уже размера предела последовательностей, из которого выбраны TCR $\beta$ , что указывает на то, что различные индивидуумы имеют общие TCR $\beta$  цепи с идентичными аминокислотными последовательностями. Результаты в данном документе показывают, что многие тысячи таких идентичных последовательностей являются попарно общими в геномах отдельных людей.

[0030] Технология оценивания использует два пула праймеров для обеспечения

высоко мультиплексной реакции PCR. «Прямой» пул имеет праймер, специфический к каждому V сегменту в гене (несколько праймеров, направленных на высоко консервативный участок, используются, чтобы одновременно захватить множество V сегментов). Праймеры «обратного» пула отжигаются с консервативной последовательностью в соединяющем ("J") сегменте. Пул амплифицированного сегмента включает соответствующую последовательность для идентификации каждого J сегмента, а также для разрешения отжига J-сегмент-специфического праймера для ресеквенирования. Это дает возможность непосредственного наблюдения большой фракции соматических перестроек, присутствующих у индивидуума. Это, в свою очередь, позволяет быстро сравнить TCR спектр у индивидуумов с аутоиммунным нарушением (или показанием другого целевого заболевания) с TCR спектром контролей.

[0031] Адаптивная иммунная система теоретически может генерировать огромное разнообразие CDR3 последовательностей T-клеточных рецепторов - гораздо больше, чем вероятно будет экспрессировано у какого-либо индивидуума в любой момент времени. Предыдущие попытки измерить, какая фракция этого теоретического разнообразия фактически используется в  $\alpha\beta$  T-клеточном спектре у взрослого, однако, не предоставили четкую оценку разнообразия. Как описывалось в данном документе, разработка нового подхода к этому вопросу, основанная на секвенировании отдельной молекулы ДНК, и аналитический вычислительный подход к оцениванию разнообразия спектра с использованием измерений разнообразия в конечных выборках. Анализ продемонстрировал, что ряд уникальных CDR3 TCR $\beta$  последовательностей в спектре взрослого значительно превышает предыдущие оценки, основанные на исчерпывающем капиллярном секвенировании небольших сегментов спектра. Разнообразии TCR $\beta$  цепи в CD45RO<sup>-</sup> популяции (обогащенной наивными T-клетками), наблюдаемое с использованием способов, описанных в данном документе, в пять раз больше, чем сообщалось ранее. Главное открытие заключается в числе уникальных CDR3 TCR $\beta$  последовательностей, экспрессированных в «обученных» антигеном CD45RO<sup>+</sup> T-клетках, результаты в данном документе показывают, что это число в 10-20 раз больше, чем ожидалось на основе предыдущих результатов других. Распределение частот CDR3 последовательностей в CD45RO<sup>+</sup> клетках позволяет предположить, что T-клеточный спектр содержит большое число клонов с небольшим размером клонов.

[0032] Результаты в данном документе показывают, что полученная совокупность TCR $\beta$  цепей отбирается неравномерно из огромного потенциального предела последовательностей. В частности, последовательности P цепи, более близкие к зародышевой линии (несколько инсерций и делеций на границах V-D и D-J), по-видимому, созданы с относительно высокой частотой. TCR последовательности, близкие к зародышевой линии, являются общими у разных людей, потому что последовательность зародышевой линии для V, D и J является общей, по модулю небольшое число полиморфизмов, среди человеческой популяции.

[0033] T-клеточные рецепторы, экспрессированные зрелыми  $\alpha\beta$  T-клетками, являются гетеродимерами, у которых две составные цепи сгенерированы событиями независимой перестройки вариабельных локусов  $\alpha$  и  $\beta$  цепей TCR.  $\alpha$  цепь имеет меньшее разнообразие, чем  $\beta$  цепь, так, что более высокая фракция  $\alpha$  является общей у индивидуумов, и сотни точных  $\alpha\beta$  рецепторов TCR являются общими у любой пары индивидуумов.

#### Клетки

[0034] B-клетки и T-клетки могут быть полученными из ряда образцов ткани, включая костный мозг, тимус, лимфатические железы, периферические ткани и кровь, но

периферическая кровь наиболее легкодоступна. Образцы периферической крови получают путем флеботомии у субъектов. Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) выделяются способами, известными специалисту в данной области, например, Ficoll-Нураque® разделением по градиенту плотности. Предпочтительно, для анализа используются цельные PBMC. В- и/или Т-лимфоциты, вместо, могут быть проточно отсортированы на множество категорий для каждого субъекта: например, CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+/-</sup> и CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+/-</sup> с использованием флуоресцентно меченных античеловеческих антител, например, CD4 FITC (клон М-Т466, Miltenyi Biotec), CD8 PE (клон RPA-T8, BD Biosciences), CD45RO ECD (клон UCHL-1, Beckman Coulter) и CD45RO APC (клон UCIL-1, BD Biosciences). Окрашивание общих PBMC может быть выполнено с подходящей комбинацией антител с последующим промыванием клеток перед анализом. Лимфоцитные подсовокупности могут быть выделены FACS сортировкой, например, с помощью системы сортировки клеток BD FACSAria™ (BD Biosciences), и анализом результатов с программным обеспечением FlowJo (Treestar Inc.), а также концептуально подобными способами, включающими специфические антитела, иммобилизованные на поверхностях или гранулах.

Выделение нуклеиновой кислоты

[0035] Общая геномная ДНК экстрагируется из клеток, например, с использованием QIAamp® DNA blood Mini Kit (QIAGEN®). Приблизительная масса отдельного гаплоидного генома составляет 3 пг. Предпочтительно, по меньшей мере 100000-200000 клеток используются для анализа разнообразия, т.е. от около 0,6 до 1,2 мкг ДНК из диплоидных Т-клеток. С использованием PBMC в качестве источника, число Т-клеток может быть оценено в около 30% всех клеток.

[0036] Альтернативно, из клеток может быть выделена общая нуклеиновая кислота, включая и геномную ДНК, и мРНК. Если разнообразие оценивается по мРНК в экстракте нуклеиновой кислоты, мРНК должна быть превращена в кДНК до измерения. Это легко может быть выполнено способами, известными специалисту в данной области.

Аmplification ДНК

[0037] Система мультиплексной PCR используется для амплификации перестороев TCR локусов из геномной ДНК, предпочтительно из CDR3 участка, более предпочтительно из CDR3 участка TCR $\alpha$ , TCR $\gamma$  или TCR $\delta$ , наиболее предпочтительно из CDR3 участка TCR $\beta$ .

[0038] В целом, система мультиплексной PCR может использовать по меньшей мере 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25, предпочтительно 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 или 39, наиболее предпочтительно 40, 41, 42, 43, 44 или 45 «прямых» праймеров, из которых каждый «прямой» праймер является специфическим к последовательности, соответствующей одному или нескольким сегментам TRB V участка, показанным в SEQ ID NOS:114-248; и по меньшей мере 3, 4, 5, 6, или 7, предпочтительно 8, 9, 10, 11, 12 или 13 «обратных» праймеров, из которых каждый «обратный» праймер является специфическим к последовательности, соответствующей одному или нескольким сегментам TRB J участка, показанным в SEQ ID N08:249-261. Наиболее предпочтительно существует праймер J сегмента для каждого J сегмента.

[0039] Предпочтительно праймеры сконструированы так, чтобы не пересекать границу интрона/экзона. «Прямые» праймеры предпочтительно должны отжигаться с V сегментами на участке относительно сильного сохранения последовательности между V сегментами так, чтобы максимизировать сохранение последовательности среди этих праймеров. Следовательно, это минимизирует потенциал для свойств

дифференциального отжига каждого праймера, и, таким образом, амплифицированный участок между V и J праймерами содержит достаточно информации TCR V последовательности для идентификации используемого специфического сегмента V гена.

5 [0040] Предпочтительно, праймеры J сегментов гибридизируются с консервативным элементом J сегмента и имеют подобную прочность отжига. Наиболее предпочтительно, все праймеры J сегментов отжигаются с одинаковым мотивом консервативного каркасного участка. И «прямые», и «обратные» праймеры предпочтительно модифицированы на 5' конце с последовательностью универсального «прямого» праймера, совместимой с ДНК секвенатором.

10 [0041] Например, система мультиплексной PCR может использовать 45 «прямых» праймеров (Таблица 1), каждый специфический к функциональному TCR V $\beta$  сегменту, и тринадцать «обратных» праймеров (Таблица 2), каждый специфический к TCR J $\beta$  сегменту. X<sub>n</sub> и Y<sub>n</sub> соответствуют полинуклеотидам с длинами пит, соответственно, 15 которые были бы специфическими для технологии секвенирования отдельной молекулы, используемой для считывания в оценивании.

| Таблица 1   |            |  |
|---|------------|--|
| TCR-V $\beta$ последовательности прямых праймеров |            |  |
| Сегмент (сегменты) TRBV гена                      | SEQ ID NO: | Последовательность праймера*                   |
| TRBV2   | 1          | X <sub>n</sub> TCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAA |
| TRBV3-1   | 2          | X <sub>n</sub> GCTCACTTAAATCTTCACATCAATCCCTGG  |
| TRBV4-1   | 3          | X <sub>n</sub> CTTAAACCTTCACCTACACGCCCTGC      |
| TRBV(4-2, 4-3)                                    | 4          | X <sub>n</sub> CTTATTCCTTCACCTACACACCCTGC      |
| TRBV5-1   | 5          | X <sub>n</sub> GCTCTGAGATGAATGTGAGCACCTTG      |
| TRBV5-3   | 6          | X <sub>n</sub> GCTCTGAGATGAATGTGAGTGCCTTG      |
| TRBV(5-4, 5-5, 5-6, 5-7, 5-8)                     | 7          | X <sub>n</sub> GCTCTGAGCTGAATGTGAACGCCTTG      |
| TRBV6-1   | 8          | X <sub>n</sub> TCGCTCAGGCTGGAGTCGGCTG          |
| TRBV(6-2, 6-3)                                    | 9          | X <sub>n</sub> GCTGGGGTTGGAGTCGGCTG            |
| TRBV6-4   | 10         | X <sub>n</sub> CCCTCACGTTGGCGTCTGCTG           |
| TRBV6-5   | 11         | X <sub>n</sub> GCTCAGGCTGCTGTCGGCTG            |
| TRBV6-6   | 12         | X <sub>n</sub> CGCTCAGGCTGGAGTTGGCTG           |
| TRBV6-7   | 13         | X <sub>n</sub> CCCCTCAAGCTGGAGTCAGCTG          |
| TRBV6-8   | 14         | X <sub>n</sub> CACTCAGGCTGGTGTCCGGCTG          |
| TRBV6-9   | 15         | X <sub>n</sub> CGCTCAGGCTGGAGTCAGCTG           |
| TRBV7-1   | 16         | X <sub>n</sub> CCACTCTGAAGTTCAGCGCACAC         |
| TRBV7-2   | 17         | X <sub>n</sub> CACTCTGACGATCCAGCGCACAC         |
| TRBV7-3   | 18         | X <sub>n</sub> CTCTACTCTGAAGATCCAGCGCACAG      |
| TRBV7-4   | 19         | X <sub>n</sub> CCACTCTGAAGATCCAGCGCACAG        |
| TRBV7-6   | 20         | X <sub>n</sub> CACTCTGACGATCCAGCGCACAG         |
| TRBV7-7   | 21         | X <sub>n</sub> CCACTCTGACGATTCAGCGCACAG        |
| TRBV7-8   | 22         | X <sub>n</sub> CCACTCTGAAGATCCAGCGCACAC        |
| TRBV7-9   | 23         | X <sub>n</sub> CACCTTGGAGATCCAGCGCACAG         |
| TRBV9   | 24         | X <sub>n</sub> GCACTCTGAACTAAACCTGAGCTCTCTG    |
| TRBV10-1  | 25         | X <sub>n</sub> CCCCTCACTCTGGAGTCTGCTG          |
| TRBV10-2  | 26         | X <sub>n</sub> CCCCTCACTCTGGAGTCAGCTA          |
| TRBV10-3  | 27         | X <sub>n</sub> CCTCCTCACTCTGGAGTCCGCTA         |
| TRBV(11-1, 11-3)                                  | 28         | X <sub>n</sub> CCACTCTCAAGATCCAGCCTGCAG        |

|                           |    |                                 |
|---------------------------|----|---------------------------------|
| TRBV11-2                  | 29 | XnCTCCACTCTCAAGATCCAGCCTGCAA    |
| TRBV(12-3,<br>12-4, 12-5) | 30 | XnCCACTCTGAAGATCCAGCCCTCAG      |
| TRBV13                    | 31 | XnCATTCTGAACTGAACATGAGCTCCTTGG  |
| TRBV14                    | 32 | XnCTACTCTGAAGGTGCAGCCTGCAG      |
| TRBV15                    | 33 | XnGATAACTTCCAATCCAGGAGGCCGAACA  |
| TRBV16                    | 34 | XnCTGMAPKEPCCTTGAGATCCAGGCTACGA |
| TRBV17                    | 35 | XnCTTCCACGCTGAAGATCCATCCCG      |
| TRBV18                    | 36 | XnGCATCCTGAGGATCCAGCAGGMAPKEP   |
| TRBV19                    | 37 | XnCCTCTCACTGTGACATCGGCCC        |
| TRBV20-1                  | 38 | XnCTTGCCACTCTGACAGTGACCAGTG     |

|          |    |                                   |
|----------|----|-----------------------------------|
| TRBV23-1 | 39 | XnCAGCCTGGCAATCCTGTCCTCAG         |
| TRBV24-1 | 40 | XnCTCCCTGTCCCMAPKEPAGTCTGCCAT     |
| TRBV25-1 | 41 | XnCCCTGACCCTGGAGTCTGCCA           |
| TRBV27   | 42 | XnCCCTGATCCTGGAGTCGCCA            |
| TRBV28   | 43 | XnCTCCCTGATTCTGGAGTCGCCA          |
| TRBV29-1 | 44 | XnCTAACATTCTCAACTCTGACTGTGAGCAACA |
| TRBV30   | 45 | XnCGGCAGTTCATCCTGAGTTCTAAGAAGC    |

| Таблица 2<br>TCR-J $\beta$ последовательности обратных праймеров |            |                                       |
|--|------------|---------------------------------------|
| Сегмент<br>TRBJ гена   | SEQ ID NO: | Последовательность праймера*          |
| TRBJ1-1  | 46         | YmTTACCTACAACCTGTGAGTCTGGTGCCTTGCCAAA |
| TRBJ1-2  | 47         | YmACCTACAACGGTTAACCTGGTCCCGAACCGAA    |
| TRBJ1-3  | 48         | YmACCTACAACAGTGAGCCAACTTCCCTCTCCAAA   |
| TRBJ1-4  | 49         | YmCCAAGACAGAGAGCTGGGTTCCACTGCCAAA     |
| TRBJ1-5  | 483        | YmACCMAPKEPGATGGAGAGTCGAGTCCCATCACAAA |
| TRBJ1-6  | 50         | YmCTGTACAGTGAGCCTGGTCCCGTTCCAAA       |
| TRBJ2-1  | 51         | YmCGGTGAGCCGTGTCCCTGGCCCGAA           |
| TRBJ2-2  | 52         | YmCCAGTACGGTCAGCCMAPKEPAGCCTTCTCCAAA  |

|         |    |                              |
|---------|----|------------------------------|
| TRBJ2-3 | 53 | YmACTGTCAGCCGGGTGCCTGGGCCAAA |
| TRBJ2-4 | 54 | YmAGAGCCGGTCCCGGCGCCGAA      |
| TRBJ2-5 | 55 | YmGGAGCCGCGTGCCTGGCCCGAA     |
| TRBJ2-6 | 56 | YmGTCAGCCTGCTGCCGGCCCGAA     |
| TRBJ2-7 | 57 | YmGTGAGCCTGGTGGCCCGCCGAA     |

[0042] 45 «прямых» PCR праймеров Таблицы 1 являются комплементарными к каждому из 48 функциональных вариабельных сегментов, а тринадцать «обратных» PCR праймеров из Таблицы 2 комплементарны к каждому из функциональных соединяющих (J) генных сегментов из TRB локуса (TRBJ). Сегменты TRB V участка идентифицированы в Перечне последовательностей в SEQ ID NOS:114-248, а сегменты TRB J участка - в SEQ ID NOS:249-261. Праймеры сконструированы так, что соответствующая информация представлена в амплифицированной последовательности для однозначной идентификации и V, и J генов (>40 пар оснований последовательности вверх по сигнальной последовательности рекомбинации (RSS) V гена, и >30 пар оснований вниз по RSS J гена). Альтернативные праймеры могут быть выбраны специалистом из генов V и J участков каждой субъединицы TCR.

[0043] «Прямые» праймеры модифицированы на 5' конце с последовательностью универсального «прямого» праймера, совместимой с ДНК секвенатором (Xn Таблицы 1). Подобным образом, все из обратных праймеров модифицированы последовательностью универсального «обратного» праймера (Ym Таблицы 2). Один пример таких универсальных праймеров показан в Таблицах 3 и 4 для секвенирующей системы с одноконцевым считыванием Illumina GAII. 45 TCR V $\beta$  «прямых» праймеров

отжигаются с V $\beta$  сегментами на участке относительно сильного сохранения последовательности между V $\beta$  сегментами так, чтобы максимизировать сохранение последовательности среди этих праймеров.

5 Таблица 3

TCR-V $\beta$  последовательности прямых праймеров

| Сегмент<br>(сегменты)<br>S E Q<br>ID NO: | Последовательность праймера*                                      |
|--|---|
| 10 TRBV2 58                              | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTTCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAA |
| TRBV3-1 59                               | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTGCTCACTTAAATCTTCACATCAATTCCTGG  |
| TRBV4-1 60                               | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTTTAAACCTTCACCTACACGCCCTGC       |
| TRBV(4-2, 4-3) 61                        | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTTTATTCCTTCACCTACACACCCTGC       |
| TRBV5-1 62                               | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTGCTCTGAGATGAATGTGAGCACCTTG      |
| TRBV5-3 63                               | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTGCTCTGAGATGAATGTGAGTGCCCTTG     |
| 15 TRBV(5-4, 5-5, 5-6, 5-7, 5-8) 64      | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTGCTCTGAGCTGAATGTGAACGCCCTTG     |
| TRBV6-1 65                               | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTTCGCTCAGGCTGGAGTCGGCTG          |
| TRBV(6-2, 6-3) 66                        | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTGCTGGGGTTGGAGTCGGCTG            |
| 20 TRBV6-4 67                            | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCCCTCACGTTGGCGTCTGCTG           |
| TRBV6-5 68                               | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTGCTCAGGCTGCTGTCCGGCTG           |
| TRBV6-6 69                               | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCGCTCAGGCTGGAGTTGGCTG           |
| TRBV6-7 70                               | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCCCCTCAAGCTGGAGTCAGCTG          |
| TRBV6-8 71                               | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCACTCAGGCTGGTGTCCGGCTG          |
| 25 TRBV6-9 72                            | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCGCTCAGGCTGGAGTCAGCTG           |
| TRBV7-1 73                               | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCCACTCTGAAGTCCAGCGCACAC         |
| TRBV7-2 74                               | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCACTCTGACGATCCAGCGCACAC         |
| TRBV7-3 75                               | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCTACTCTGAAGATCCAGCGCACAG        |
| TRBV7-4 76                               | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCCACTCTGAAGATCCAGCGCACAG        |
| TRBV7-6 77                               | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCACTCTGACGATCCAGCGCACAG         |
| 30 TRBV7-7 78                            | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCCACTCTGACGATTCAGCGCACAG        |
| TRBV7-8 79                               | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCCACTCTGAAGATCCAGCGCACAC        |
| TRBV7-9 80                               | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCACCTGGAGATCCAGCGCACAG          |
| TRBV9 81                                 | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTGCACTCTGAAGTAAACCTGAGCTCTCTG    |
| TRBV10-1 82                              | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCCCCTCACTCTGGAGTCTGCTG          |
| 35 TRBV10-2 83                           | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCCCCTCACTCTGGAGTCAGCTA          |
| TRBV10-3 84                              | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCCTCCTCACTCTGGAGTCCGCTA         |
| TRBV(11-1, 11-3) 85                      | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCCACTCTCAAGATCCAGCCTGCAG        |
| TRBV11-2 86                              | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCTCCACTCTCAAGATCCAGCCTGCAA      |
| 40 TRBV(12-3, 12-4, 12-5) 87             | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCCACTCTGAAGATCCAGCCCTCAG        |
| TRBV13 88                                | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCATCTGAAGTGAACATGAGCTCCTTGG     |
| TRBV14 89                                | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCTACTCTGAAGGTGCAGCCTGCAG        |
| TRBV15 90                                | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTGATAACTTCCAATCCAGGAGGCCGAACA    |
| 45 TRBV16 91                             | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCTGMAPKEPCCTTGAGATCCAGGCTACGA   |
| TRBV17 92                                | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCTCCACGCTGAAGATCCATCCCG         |
| TRBV18 93                                | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTGCATCCTGAGGATCCAGCAGGMAPKEP     |
| TRBV19 94                                | CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGCTCTCCGATCTCCTCACTGTGACATCGGCC             |

|    |          |     |   |
|----|----------|-----|---|
|    | TRBV20-1 | 95  | CAAGCAGAAGACGGGCATACGAGCTCTTCCGATCTCTTGTCCTCTGACAGTGACCAGTG       |
|    | TRBV23-1 | 96  | CAAGCAGAAGACGGGCATACGAGCTCTTCCGATCTCAGCCTGGCAATCCTGTCCCTCAG       |
|    | TRBV24-1 | 97  | CAAGCAGAAGACGGGCATACGAGCTCTTCCGATCTCTCCCTGTCCCMAPKEPAGTCTGCCAT    |
| 5  | TRBV25-1 | 98  | CAAGCAGAAGACGGGCATACGAGCTCTTCCGATCTCCCTGACCCTGGAGTCTGCCA          |
|    | TRBV27   | 99  | CAAGCAGAAGACGGGCATACGAGCTCTTCCGATCTCCCTGATCCTGGAGTCGCCA           |
|    | TRBV28   | 100 | CAAGCAGAAGACGGGCATACGAGCTCTTCCGATCTCTCCCTGATTCTGGAGTCGCCA         |
|    | TRBV29-1 | 101 | CAAGCAGAAGACGGGCATACGAGCTCTTCCGATCTCTAACATCTCAACTCTGACTGTGAGCAACA |
| 10 | TRBV30   | 102 | CAAGCAGAAGACGGGCATACGAGCTCTTCCGATCTCGGCAGTTCATCCTGAGTTCTAAGAAGC   |

Таблица 4

TCR-JR последовательности обратных праймеров

| Сгмент гена | TRBJ SEQ NO: | ID  | Последовательность праймера*                                 |
|-------------|--------------|-----|--|
|             | TRBJ1-1      | 103 | AATGATACGGCGACCACCGAGATCTTACCTACAACCTGTGAGTCTGGTGCCTTGTCCAAA |
| 15          | TRBJ 1-2     | 468 | AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACCTACAACGGTTAACCTGGTCCCGGAACCGAA   |
|             | TRBJ 1-3     | 104 | AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACCTACAACAGTGAGCCAACCTCCCTCTCCAAA   |
|             | TRBJ 1-4     | 105 | AATGATACGGCGACCACCGAGATCTCCAAGACAGAGAGCTGGGTTCCACTGCCAAA     |
|             | TRBJ 1-5     | 484 | AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACCTAGGATGGAGAGTCGAGTCCCATCACAAA    |
|             | TRBJ 1-6     | 106 | AATGATACGGCGACCACCGAGATCTGTGCACAGTGAGCCTGGTCCCGTCCAAA        |
|             | TRBJ2-1      | 107 | AATGATACGGCGACCACCGAGATCTCGGTGAGCCGTGTCCCTGGCCCGAA           |
| 20          | TRBJ2-2      | 108 | AATGATACGGCGACCACCGAGATCTCCAGTACGGTCAGCCTAGAGCCTTCTCCAAA     |
|             | TRBJ2-3      | 109 | AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACTGTACGCCGGGTGCCTGGGCCAAA          |
|             | TRBJ2-4      | 110 | AATGATACGGCGACCACCGAGATCTAGAGCCGGGTCCCGGCCCGAA               |
|             | TRBJ2-5      | 111 | AATGATACGGCGACCACCGAGATCTGGAG                                |
|             |              |     | CCGCGTGCCTGGCCCGAA   |
| 25          | TRBJ2-6      | 112 | AATGATACGGCGACCACCGAGATCTGTGAGCCTGTGCGCCGGCCCGAA             |
|             | TRBJ2-7      | 113 | AATGATACGGCGACCACCGAGATCTGTGAGCCTGGTGCCTGGCCCGAA             |

\* выделенная жирным шрифтом последовательность обозначает универсальный R олигонуклеотид для анализа последовательности

[0044] Общий продукт PCR для перестроенного CDR3 участка TCRR с использованием этой системы, как ожидали, имеет длину приблизительно 200 пар оснований. Геномные матрицы амплифицированы PCR с использованием пула из 45 TCR Vβ F праймеров ("VF пул") и пула из двенадцати TCR Jβ R праймеров ("JR пул"). Например, 50 мкл реакционных смесей PCR могут быть использованы с 1,0 мкМ VF пула (22 пМ для каждого уникального TCR Vβ F праймера), 1,0 мкМ JR пула (77 пМ для каждого уникального TCRBJR праймера), 1X смеси QIAGEN Multiplex PCR master (QIAGEN инвентарный номер 206145), 10% 0-раствора (QIAGEN) и 16 нг/мкл гДНК.

[0045] Совокупность праймеров IGH была сконструирована, чтобы попытаться вместить потенциал для соматической гипермутации в перестроенных IGH генах, как наблюдали после начальной стимуляции наивных В-клеток. Следовательно, все праймеры были сконструированы, чтобы быть немного длиннее нормального, и чтобы заякорить 3' концы каждого праймера в высоко консервативных последовательностях трех или более нуклеотидов, которые должны быть устойчивы и к функциональным, и к нефункциональным соматическим мутациям.

[0046] «Обратные» праймеры IGHJ были сконструированы, чтобы заякорить 3' конец каждого PCR праймера в мотиве высоко консервативной GGGG последовательности в IGHJ сегментах. Эти последовательности показаны в Таблице 5. Подчеркнутые последовательности имеют десять пар оснований из RSS, которые могут быть удалены. Они были исключены из штрихкодовой схемы. Выделенная жирным шрифтом последовательность является обратно-комплементарной последовательностью IGH J

«обратных» PCR праймеров. Выделенная курсивом последовательность является штрихкодом для J идентичности (восемь штрихкодов показывают шесть генов и два аллеля в генах). Следующая последовательность в подчеркнутом сегменте может показывать дополнительные аллельные идентичности.

5

| Таблица 5      |            |  |
|----------------|------------|--|
| IgH J сегмент  | SEQ ID NO: | Последовательность   |
| >IGHJ4*01/1-48 | 452        | <u>ACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGAACCCTGG TCACCGTCTCCTCAG</u>               |
| >IGHJ4*03/1-48 | 453        | <u>GCTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCCTGG TCACCGTCTCCTCAG</u>               |
| >IGHJ4*02/1-48 | 454        | ACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGAACCCTGG TCACCGTCTCCTCAG                       |
| >IGHJ3*01/1-50 | 455        | <u>TGATGCTTTTIGATGTCTGGGGCCAAGGGACAAT GGTCACCGTCTCTTCAG</u>            |
| >IGHJ3*02/1-50 | 456        | TGATGCTTTTIGATATCTGGGGCCAAGGGACAAT GGTCACCGTCTCTTCAG                   |
| >IGHJ6*01/1-63 | 457        | <u>ATTACTACTACTACTACGGTATGGACGCTGGGG GCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG</u> |
| >IGHJ6*02/1-62 | 458        | <u>ATTACTACTACTACTACGGTATGGACGCTGGGG CCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG</u> |
| >IGHJ6*04/1-   | 459        | <u>ATTACTACTACTACTACGGTATGGACGCTGGGG</u>                               |

10

15

20

25

30

|                 |     |   |
|-----------------|-----|---|
| 63              |     | CAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG                                   |
| >IGHJ6*03/1-62  | 460 | ATTACTACTACTACTACTACATGGACGCTGGGG CAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG |
| >IGHJ2*01/1-53  | 461 | <u>CTACTGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTTGGCAC CCTGGTCACTGTCTCCTCAG</u>  |
| >IGHJ5*01/1-51  | 462 | <u>ACA</u> ACTGGTTCGACTCCTGGGGCCAAGGAACCC TGGTACCGTCTCCTCAG     |
| >IGHJ5*02/1-51  | 463 | <u>ACA</u> ACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGAACCC TGGTACCGTCTCCTCAG      |
| >IGHJ1*01/1-52  | 464 | GCTGAATACTTCCAGCACTGGGGCCAGGGCACC CTGGTACCGTCTCCTCAG            |
| >IGHJ2P*01/1-61 | 465 | CTACAAGTGCTTGGAGCACTGGGGCAGGGCAGC CCGACACCGTCTCCCTGGGAACGTCAG   |
| >IGHJ1P*01/1-54 | 466 | AAAGGTGCTGGGGGTCCCTGAACCCGACCCGC CCTGAGACCGCAGCCACATCA          |
| >IGHJ3P*01/1-52 | 467 | CTTGCGGTTGGACTTCCAGCCGACAGTGGTGGT CTGGCTTCTGAGGGGTCA            |

Последовательности IGH J обратных PCR праймеров показаны в Таблице 6.

35

| Таблица 6     |           |                                 |
|---------------|-----------|---------------------------------|
| IgH J сегмент | SEQID NO: | последовательность              |
| >IGHJ4_1      | 421       | TGAGGAGACGGTGACCAGGGTTCCTTGGCCC |

40

45

|           |     |                                  |
|-----------|-----|----------------------------------|
| >IGHJ4_3  | 422 | TGAGGAGACGGTGACCAGGGTTCCTTGGCCC  |
| >IGHJ4_2  | 423 | TGAGGAGACGGTGACCAGGGTTCCTTGGCCC  |
| >IGHJ3_12 | 424 | CTGAAGAGACGGTGACCATTGTCCCTTGGCCC |
| >IGHJ6_1  | 425 | CTGAGGAGACGGTGACCGTGGTTCCTTGGCCC |
| >IGHJ6_2  | 426 | TGAGGAGACGGTGACCGTGGTTCCTTGGCCC  |
| >IGHJ6_34 | 427 | CTGAGGAGACGGTGACCGTGGTTCCTTGGCCC |
| >IGHJ2_1  | 428 | CTGAGGAGACAGTGACCAGGGTGCCACGGCCC |
| >IGHJ5_1  | 429 | CTGAGGAGACGGTGACCAGGGTTCCTTGGCCC |
| >IGHJ5_2  | 430 | CTGAGGAGACGGTGACCAGGGTTCCTTGGCCC |
| >IGHJ1_1  | 431 | CTGAGGAGACGGTGACCAGGGTGCCCTGGCCC |

[0047] V праймеры были сконструированы в консервативном участке FR2 между двумя консервативными триптофановыми (W) кодонами.

[0048] Последовательности праймеров закорены на 3' конце в триптофановом



кодоне для всех IGHV семейств, которые сохраняют этот кодон. Он позволяет последним трем нуклеотидам (TGG триптофана) заякориться на последовательности, которая, как ожидали, будет устойчива к соматической гипермутации, обеспечивая 3' якорь пяти из шести нуклеотидов для каждого праймера. Последовательность протягивается вверх  
5 дальше, чем нормальная, и включает вырожденные нуклеотиды, чтобы разрешить ошибочные спаривания, индуцированные гипермутацией (или между близко родственными IGH V семействами) без значительного изменения характеристик отжига праймера, как показано в Таблице 7. Последовательностями V генных сегментов являются SEQ ID NOS:262-420.

Таблица 7

| IgH V сегмент | SEQ ID NO: | последовательность                       |
|---------------|------------|--|
| >IGHV1        | 443        | TGGGTGCACCAGGTCCANGNACAAGGGCTTGAGTGG     |
| >IGHV2        | 444        | TGGGTGCGACAGGCTCGNGNACAACGCCTTGAGTGG     |
| >IGHV3        | 445        | TGGGTGCGCCAGATGCCNNGNAAAGGCCTGGAGTGG     |
| >IGHV4        | 446        | TGGGTCCGCCAGSCYCCNNGNAAAGGGCTGGAGTGG     |
| >IGHV5        | 447        | TGGGTCCGCCAGGCTCCNNGNAAAGGGCTGGAGTGG     |
| >IGHV6        | 448        | TGGGTCTGCCAGGCTCCNNGNAAAGGGCAGGAGTGG     |
| >IGH7_3.25p   | 449        | TGTGTCCGCCAGGCTCCAGGGAATGGGCTGGAGTTGG    |
| >IGH8_3.54p   | 450        | TCAGATCCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGAG     |
| >IGH9_3.63p   | 451        | TGGGTCAATGAGACTCМАРКЕРGGAAGGGGCTGGAGGGAG |

[0049] Условия тепловых циклов могут вытекать из способов, известных специалисту в данной области. Например, с использованием термоциклера PCR Express (Hybaid, Ashford, UK), могут быть использованы следующие условия циклов: 1 цикл при 95°C в течение 15 минут, 25-40 циклов при 94°C в течение 30 секунд, 59°C в течение 30 секунд  
25 и 72°C в течение 1 минуты с последующим одним циклом при 72°C в течение 10 минут.

#### Секвенирование

[0050] Секвенирование выполняется с использованием совокупности секвенирующих олигонуклеотидов, которые гибридизируются с определенным участком в амплифицированных молекулах ДНК.

[0051] Предпочтительно, каждый амплифицированный J генный сегмент имеет уникальный свободный конец из четырех оснований в положениях от +11 до +14 ниже RSS сайта. Следовательно, секвенирующие олигонуклеотиды гибридизируются рядом со свободным концом из четырех оснований в амплифицированных Jβ генных сегментах в положениях от +11 до +14 ниже RSS сайта.

[0052] Например, секвенируемые олигонуклеотиды для TCRB могут быть сконструированы для отжига с консенсусным нуклеотидным мотивом, наблюдаемого только ниже этого "свободного конца", так, что первые четыре основания считанной последовательности будут однозначно идентифицировать J сегмент (Таблица 8).

Таблица 8

| Секвенирующие олигонуклеотиды |            |                                      |
|-------------------------------|------------|--------------------------------------|
| Секвенирующий олигонуклеотид  | SEQ ID NO: | Олигонуклеотидная последовательность |
| Jseq 1-1                      | 470        | ACAACCTGTGAGTCTGGTGCCTTGCCAAAGAAA    |
| Jseq 1-2                      | 471        | ACAACGGTTAACCTGGTCCCCGAACCGAAGGTG    |
| Jseq 1-3                      | 472        | ACAACAGTGAGCCAACTCCCTCTCCAAAATAT     |
| Jseq 1-4                      | 473        | AAGACAGAGAGCTGGGTTCCACTGCCAAAAAAC    |
| Jseq 1-5                      | 474        | AGGATGGAGAGTCGAGTCCCATCACCAAAATGC    |
| Jseq 1-6                      | 475        | GTCACAGTGAGCCTGGTCCCGTTCCCAAAGTGG    |

|          |     |                                       |
|----------|-----|---------------------------------------|
| Jseq 2-1 | 476 | AGCACGGTGAGCCGTGTCCCTGGCCCCGAAGAAC    |
| Jseq 2-2 | 477 | AGTACGGTCAGCCМАРКЕРАGCCCTTCTCCAAAAAAC |
| Jseq 2-3 | 478 | AGCACTGTCAGCCGGGTGCCTGGGCCAAAATAC     |
| Jseq 2-4 | 479 | AGCACTGAGAGCCGGGTCCCGGCGCCGAAGTAC     |
| Jseq 2-5 | 480 | AGCACAGGAGCCGCGTGCCTGGCCCCGAAGTAC     |
| Jseq 2-6 | 481 | AGCACGGTCAGCCTGCTGCCGGCCCCGAAAGTC     |
| Jseq 2-7 | 482 | GTGACCGTGAGCCTGGTGCCTGGCCCCGAAGTAC    |

[0053] Информация, используемая для определения J и V сегмента считанной последовательности, полностью вмещена в амплифицированной последовательности и не зависит от идентичности PCR праймеров. Эти секвенируемые олигонуклеотиды были выбраны так, что беспорядочное примирование реакции секвенирования для одного J сегмента олигонуклеотидом, специфическим к другому J сегменту, будет генерировать данные последовательности, начиная точно с такого же нуклеотида, что и данные последовательности от корректного секвенируемого олигонуклеотида. Таким образом, беспорядочный отжиг секвенируемых олигонуклеотидов не повлиял на качество генерируемых данных последовательности.

[0054] Средняя длина CDR3 участка, определенного как нуклеотиды между вторым консервативным цистеином V сегмента и консервативным фенилаланином J сегмента, составляет 35+/-3, поэтому последовательности, начинающиеся от свободного конца Jβ сегмента, почти всегда будут захватывать полное V-D-J соединение в считанных 50 парах оснований.

[0055] βJ генные сегменты TCR имеют длину приблизительно 50 пар оснований. PCR праймеры, которые отжигаются и продлеваются с ошибочно спаренными последовательностями, называются беспорядочные праймеры. Jβ «обратные» PCR праймеры TCR были сконструированы для минимизации перекрытия с секвенирующими олигонуклеотидами, чтобы минимизировать беспорядочное примирование в контексте мультиплексной PCR. 13 Jβ «обратных» праймеров TCR заякорены на 3' конце в мотиве консенсусного сплайс-сайта с минимальным перекрытием секвенируемых праймеров. Jβ праймеры TCR обеспечивают постоянную температуру отжига с использованием программы для секвенатора с параметрами по умолчанию.

[0056] Для реакции секвенированияIGHJ секвенируемые праймеры удлиняются на три нуклеотида по консервативным CAG последовательностям, как показано в Таблице 9.

| IgH J сегмент | SEQ ID NO: | последовательность                  |
|---------------|------------|-------------------------------------|
| >IGHJSEQ4_1   | 432        | TGAGGAGACGGTGACCAGGGTCCCTTGCCCCAG   |
| >IGHJSEQ4_3   | 433        | TGAGGAGACGGTGACCAGGGTCCCTTGCCCCAG   |
| >IGHJSEQ4_2   | 434        | TGAGGAGACGGTGACCAGGGTCCCTTGCCCCAG   |
| >IGHJSEQ3_12  | 435        | CTGAAGAGACGGTGACCATTTGCCCTTGCCCCAG  |
| >IGHJSEQ6_1   | 436        | CTGAGGAGACGGTGACCCTGGTCCCTTGCCCCAG  |
| >IGHJSEQ6_2   | 437        | TGAGGAGACGGTGACCCTGGTCCCTTGCCCCAG   |
| >IGHJSEQ63_4  | 438        | CTGAGGAGACGGTGACCCTGGTCCCTTGCCCCAG  |
| >IGHJSEQ2_1   | 439        | CTGAGGAGACAGTGACCAGGGTGCCACGGCCCCAG |
| >IGHJSEQ5_1   | 440        | CTGAGGAGACGGTGACCAGGGTCCCTTGCCCCAG  |
| >IGHJSEQ5_2   | 441        | CTGAGGAGACGGTGACCAGGGTCCCTTGCCCCAG  |
| >IGHJSEQ1_1   | 442        | CTGAGGAGACGGTGACCAGGGTGCCCTTGCCCCAG |

#### Последовательность обработки данных

[0057] Для быстрого анализа результатов секвенирования специалистом в данной

области может быть разработан алгоритм. Предпочтительным способом является следующее.

[0058] Применение этапа PCR для амплификации CDR3 участков TCR $\beta$  перед секвенированием потенциально может ввести систематическое смещение в предпологаемом относительном избылии последовательностей из-за различий в эффективности PCR амплификации CDR3 участков с использованием разных сегментов V $\beta$  и J $\beta$  генов. Каждый цикл PCR амплификации потенциально вводит смещение средней величины  $1,5^{1/15}=1,027$ . Таким образом, 25 циклов PCR вводят общее смещение средней величины  $1,027^{25}=1,95$  в предпологаемое относительное избылие отличных последовательностей CDR3 участка.

[0059] Секвенированные считывания были отфильтрованы по тем, которые включают CDR3 последовательности. Обработка данных секвенатора включает серии этапов для устранения ошибок в первичной последовательности каждого считывания и для сжатия данных. Фильтр сложности удаляет приблизительно 20% последовательностей, которые прочитаны неправильно, из секвенатора. Затем последовательности должны были иметь совпадение минимум шести оснований и для одного из тринадцати J-участков TCRB, и для одного из 54 V-участков. При применении фильтра для контрольной линии, содержащей фаговую последовательность, в среднем только одна последовательность из 7-8 миллионов прошла эти этапы. Наконец, был применен алгоритм ближайшего соседа, чтобы разрушить данные уникальных последовательностей путем слияния близкородственных последовательностей, для устранения и ошибки PCR, и ошибки секвенирования.

[0060] При анализе данных соотношение последовательностей в продукте PCR должно быть получено в обратном направлении от данных последовательности перед оцениванием истинного распределения клонотипов в крови. Для каждой последовательности, наблюдаемой данное число раз в данных в данном документе, оценивается вероятность того, что эта последовательность была отобрана из пула PCR конкретного размера. Поскольку секвенированные CDR3 участки отбираются случайным образом из огромного пула продуктов PCR, число наблюдений для каждой последовательности получены из распределений Пуассона. Параметры Пуассона квантованы в соответствии с числом T-клеточных геномов, которые предоставили матрицу для PCR. Простая смешанная модель Пуассона обеих оценок этих параметров и места попарной вероятности для каждой последовательности являются полученными из каждого распределения. Это метод максимизации ожидаемого результата, который воспроизводит избылие каждой последовательности, которая была получена из крови.

[0061] Для оценки разнообразия применяется формула "ненаблюдаемых видов". Для употребления этой формулы клонотипы уникальных адаптивных иммунных рецепторов (например, TCRB) занимают место видов. Математическое решение предоставляет, что для общего числа "видов" или клонотипов TCR $\beta$ , S, при эксперименте секвенирования наблюдается  $x_s$  копий последовательности s. Для всех из ненаблюдаемых клонотипов  $x_s$  равняется 0, и каждый TCR клонотип "захвачен" в крови, полученной согласно пуассоновскому способу с параметром  $\lambda_s$ . Число T-клеточных геномов секвенировали в первом измерении 7 и во втором измерении. Поскольку имеется большое число уникальных последовательностей, интеграл будет означать сумму. Если G(X) является эмпирической функцией распределения параметров  $\lambda_1, \dots, \lambda_s$ , а  $n_x$  является числом клонотипов секвенированных строго x раз, тогда общее число клонотипов, т.е. измерение разнообразия E, выводится из следующей формулы:

$$E(n_x) = \int_0^{\infty} \left( \frac{e^{-\lambda} \lambda^x}{x!} \right) dG(\lambda).$$

[0062] Для данного эксперимента, где Т-клетки отбираются из некоего произвольного источника (например, полученная кровь), формула используется для оценки (estimate) общего разнообразия видов во всем источнике. Идея заключается в том, что отобранное число клонотипов при каждом размере вмещает достаточную информацию для оценки исходного распределения клонотипов во всем источнике. Для вывода формулы было оценено число ожидаемых новых видов, если точное измерение повторялось. Лимит формулы такой, как если бы повторяли измерения бесконечное число раз. Результатом является ожидаемое число видов в общей популяции исходного источника. Значение  $D(1)$ , число новых клонотипов, наблюдаемых во втором измерении, должно быть определено предпочтительно с использованием следующего уравнения:

$$\Delta(t) = \sum_x E(n_x)_{msmt1+msmt2} - \sum_x E(n_x)_{msmt1} = \int_0^{\infty} e^{-\lambda} (1 - e^{-\lambda t}) dG(\lambda),$$

в котором  $msmt1$  и  $msmt2$  являются числом клонотипов из измерения 1 и 2, соответственно. Разложение Тейлора  $1 - e^{-\lambda t}$  дает  $\Delta(t) = E(x_1)t - E(x_2)t^2 + E(x_3)t^3 - \dots$ , которое может быть округленным, путем замещения ожидаемых результатов  $E(n_x)$  наблюдаемыми числами в первом измерении. С использованием в числах, наблюдаемых в первом измерении, эта формула предсказывает, что  $1,6 \cdot 10^5$  новых уникальных последовательностей должны наблюдаться во втором измерении. Фактическое значение второго измерения составило  $1,8 \cdot 10^5$  новых последовательностей TCR $\beta$ , откуда следует, что прогноз предоставил действительную нижнюю границу общего разнообразия. Было использовано преобразование Эйлера для упорядочивания  $\Delta(t)$  для продуцирования нижней границы  $\Delta(\infty)$ .

Использование измерения разнообразия для диагностики заболевания

[0063] Измерение разнообразия может быть использовано для диагностики заболевания или эффекта курса лечения следующим образом. Спектры Т-клеточных и/или В-клеточных рецепторов могут быть измерены в различные точки времени, например, после курса лечения лейкемии трансплантацией гематопозитических стволовых клеток (HSCT). И изменение разнообразия, и полное разнообразие спектра TCR $\beta$  может быть использовано для измерения иммунокомпетентности. Может быть использован стандарт для ожидаемой степени иммунной реконструкции после трансплантации. Степень изменения разнообразия между любыми двумя точками времени может быть использована для интенсивной модификации курса лечения. Общее разнообразие в фиксированной точке времени также является важным показателем, поскольку этот стандарт может быть использован для сравнения различных пациентов. В частности, общее разнообразие является показателем, который должен коррелироваться с клиническим определением иммунной реконструкции. Эта информация может быть использована для модификации режимов приема профилактических лекарственных средств - антибиотиков, противовирусных препаратов и противогрибковых препаратов, например, после HSCT.

[0064] Оценка иммунной реконструкции после аллогенной трансплантации гематопозитических клеток может быть определена путем измерения изменений разнообразия. Эти способы также расширят анализ того, как разнообразие лимфоцитов

снижается с возрастом, если судить по анализу ответов Т-клеток на вакцинацию. Кроме того, способы данного изобретения обеспечивают средство оценки исследуемых терапевтических средств (например, интерлейкин-7 (IL-7)), которые оказывают прямое воздействие на воспроизведение, рост и развитие  $\alpha\beta$  Т-клеток. Более того, применение этих способов для изучения популяций тимусных Т-клеток обеспечит понимание процессов как генной перестройки Т-клеточного рецептора, так и положительной и отрицательной селекции тимоцитов.

[0065] Новорожденный, у которого еще нет полностью функционирующей иммунной системы, но у которого может быть переданное матерью антитело, является иммунодефицитным. Новорожденный восприимчив к ряду заболеваний, пока его иммунная система автономно развивается, и измерения адаптивной иммунной системы по данному изобретению, вероятно, могут оказаться полезными для новорожденных пациентов.

[0066] Разнообразие лимфоцитов может быть оценено при других состояниях врожденного или приобретенного иммунодефицита. Больные СПИДом пациенты с нарушенной или недостаточной иммунной системой могут быть проконтролированы для определения стадии заболевания и измерения ответа пациента на лечения, направленные на восстановление иммунокомпетентности.

[0067] Другое применение способов данного изобретения заключается в обеспечении диагностических показателей для реципиентов трансплантата паренхиматозного органа, принимающих лекарство так, что их организмы не будут отторгать орган донора. Обычно эти пациенты находятся под иммуносупрессивным лечением. Контролирование иммунокомпетентности хозяина поможет перед и после трансплантации.

[0068] Индивидуумы, подвергшиеся воздействию радиации или химиотерапевтических лекарственных средств, подлежат трансплантации костного мозга или, в противном случае, требуют пополнения популяций Т-клеток, наряду с соответствующей иммунокомпетентностью. Способы данного изобретения обеспечивают средство для качественной и количественной оценки трансплантата костного мозга или восстановления лимфоцитов в ходе этих курсов лечения.

[0069] Одним методом определения разнообразия является сравнение по меньшей мере двух образцов геномной ДНК, из которых предпочтительно один образец геномной ДНК является образцом от пациента, а другой образец взят у нормального субъекта, или, альтернативно, из которых один образец геномной ДНК является образцом от пациента перед терапевтическим курсом лечения, а другой образец - от пациента после курса лечения, или из которых два образца геномной ДНК являются образцами одного и того же пациента в различные точки времени во время курса лечения. Другой метод диагностики может быть основан на сравнении разнообразия среди образцов геномной DNA, например, в которых иммунокомпетентность пациента-человека оценивается путем сравнения.

#### Биомаркеры

[0070] Общие последовательности TCR у индивидуумов представляют новый класс потенциальных биомаркеров для ряда заболеваний, включая различные типы рака, аутоиммунные заболевания и инфекционные заболевания. Имеются "общие" Т-клетки, которые были описаны для множества заболеваний человека. TCR могут использоваться в качестве биомаркеров, поскольку Т-клетки являются результатом клепального расселения, с помощью которого иммунная система амплифицирует эти биомаркеры посредством быстрого деления клеток. После амплификации TCR легко диагностируются, даже если мишень небольшая (например, опухоль ранней стадии).

TCR также могут использоваться в качестве биомаркеров, поскольку во многих случаях Т-клетки, кроме того, могут способствовать заболеванию и поэтому могут создавать мишень для лекарственного средства. Т-клеточные самовзаимодействия, как полагают, играют важную роль в некоторых заболеваниях, связанных с аутоиммунитетом, например рассеянный склероз, диабет I типа и ревматоидный артрит.

#### ПРИМЕРЫ

[0071] Пример 1: Получение образца, выделение РВМС, сортировка FACS и экстракция геномной ДНК

[0072] Образцы периферической крови двух здоровых доноров мужского пола возрастом 35 и 37 лет были получены с письменным информированным согласием с использованием форм, одобренных Экспертным советом организации Центра онкологических исследований Фреда Хатчинсона (FHCRC). Мононуклеарные клетки периферической крови (РВМС) были выделены разделением по градиенту плотности Ficoll-Нураque®. Т-лимфоциты были проточно отсортированы на четыре категории для каждого субъекта: CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+/-</sup> и CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+/-</sup>. Для характеристики лимфоцитов были использованы следующие конъюгированные античеловеческие антитела: CD4 FITC (клон М-Т466, Miltenyi Biotec), CD8 PE (клон RPA-T8, BD Biosciences), CD45RO ECD (клон UCHL-1, Beckman Coulter) и CD45RO APC (клон UCIL-1, BD Biosciences). Окрашивание общих РВМС было выполнено с подходящей комбинацией антител в течение 20 минут при 4°C, и окрашенные клетки были один раз промыты перед анализом. Подсовокупности лимфоцитов были выделены FACS сортировкой в системе сортировки клеток BD FACSAria™ (BD Biosciences). Данные были проанализированы на программном обеспечении FlowJo (Treestar Inc.).

[0073] Общая геномная ДНК была экстрагирована из отсортированных клеток с использованием набора QIAamp® DNA blood Mini Kit (QIAGEN®). Приблизительная масса отдельного гаплоидного генома составляет 3 пг. Для того чтобы миллионы образцов перестроенных TCRB в каждой категории Т-клеток, было получено 6-27 микрограмм матричной ДНК из каждой категории (смотри Таблицу 10).

Таблица 10

|   | CD8+/CD45R O- | CD8+/CD45 RO+ | CD4+/CD45 RO- | CD4+/CD45 RO+ | Донор      |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|------------|
| клетки (×10 <sup>6</sup> )                | 9,9           | 6,3           | 6,3           | 10            |            |
| ДНК(мкг)                                  | 27            | 13            | 19            | 25            |            |
| PCR циклы                                 | 25            | 25            | 30            | 30            |            |
| кластеры (K/tile)                         | 29,3          | 27            | 102,3*        | 118,3*        | 2          |
| VJ последовательности (×10 <sup>6</sup> ) | 3,0           | 2,0           | 4,4           | 4,2           |            |
| Клетки                                    | 4,9           | 4,8           | 3,3           | 9             |            |
| ДНК                                       | 12            | 13            | 6,6           | 19            |            |
| PCR циклы                                 | 30            | 30            | 30            | 30            |            |
| Кластеры                                  | 116,3         | 121           | 119,5         | 124,6         | 1          |
| VJ последовательности                     | 3,2           | 3,7           | 4,0           | 3,8           |            |
| Клетки                                    | Нет данных    | Нет данных    | Нет данных    | 0,03          | Оценка PCR |
| ДНК                                       | Нет данных    | Нет данных    | Нет данных    | 0,015         | смещения   |
| PCR циклы                                 | Нет данных    | Нет данных    | Нет данных    | 25+15         |            |
| кластеры                                  | Нет данных    | Нет данных    | Нет данных    | 1,4/23,8      |            |
| VJ последовательности                     | Нет данных    | Нет данных    | Нет данных    | 1,6           |            |

[0074] Пример 2: Виртуальное спектральное типирование β цепи Т-клеточного

рецептора

[0075] Виртуальное спектральное типирование  $\beta$  цепи TCR было выполнено следующим образом. Комплементарная ДНК была синтезирована из РНК, экстрагированной из отсортированных Т-клеточных популяций, и использовалась в качестве матрицы для мультиплексной PCR амплификации перестроенного CDR3 участка  $\beta$  цепи TCR. Каждая мультиплексная реакция содержала 6-РАМ-меченый антисмысловый праймер, специфический для константного участка  $\beta$  цепи TCR, и от двух до пяти переменных ген-специфических смысловых праймеров  $\beta$  цепи TCR (TRBV). Были исследованы все 23 функциональных V $\beta$  семейства. PCR реакции были выполнены на термоциклере Hybaid PCR Express (Hybaid, Ashford, UK) при следующих условиях цикла: 1 цикл при 95°C в течение 6 минут, 40 циклов при 94°C в течение 30 секунд, 58°C в течение 30 секунд и 72°C в течение 40 секунд, с последующим 1 циклом при 72°C в течение 10 минут. Каждая реакционная среда содержала матрицу кДНК, 500 мкМ dNTP, 2 мМ MgCl<sub>2</sub> и 1 единицу ДНК-полимеразы AmpliTaq Gold (Perkin Elmer) в буфере AmpliTaq Gold, в окончательном объеме 20 мкл. После завершения аликвота PCR продукта была разбавлена 1:50 и проанализирована с использованием анализатора ДНК. Выход анализатора ДНК был превращен в распределение интенсивности флуоресценции против длины путем сравнения со следом интенсивности флуоресценции эталонного образца, содержащего стандарты известного размера.

[0076] Пример 3: Мультиплексная PCR амплификация CDR3 участков TCR $\beta$

[0077] CDR3 участок соединения был оперативно определен следующим образом. Соединение начинается со второго консервативного цистенпа V-участка и заканчивается на консервативном фенилаланине J-участка. С получением обратно-комплементарных наблюдаемых последовательностей и транслированием фланкирующих участков были идентифицированы аминокислоты, определяющие границы соединения. Число нуклеотидов между этими границами определяет длину и, поэтому, рамку CDR3 участка. Для того, чтобы образовать матричную библиотеку для секвенирования система мультиплексной PCR была выбрана для амплификации перестроенных TCR $\beta$  локусов из геномной ДНК. Система мультиплексной PCR использует 45 «прямых» праймеров (Таблица 3), каждый специфичен к функциональному V $\beta$  сегменту TCR, и тринадцать «обратных» праймеров (Таблица 4), каждый специфичен к J $\beta$  сегменту TCR. Праймеры были выбраны для предоставления того, что адекватная информация представлена в амплифицированной последовательности для однозначного идентифицирования, и V, и J генов (>40 пар оснований последовательности вверх по сигнальной последовательности рекомбинации (RSS) V гена и >30 пар оснований вниз по RSS J гена).

[0078] «Прямые» праймеры модифицированы на 5' конце с последовательностью универсального «прямого» праймера, совместимой с твердофазовой PCR на кластерной станции Illumina GA2. Сходным образом, все из «обратных» праймеров модифицированы с последовательностью универсального «обратного» праймера GA2. 3' конец каждого «прямого» праймера заякорен в положении -43 в V $\beta$  сегменте, относительно сигнальной последовательности рекомбинации (RSS), тем самым обеспечивая уникальную V $\beta$  последовательность свободного конца в амплифицированном участке. Тринадцать «обратных» праймеров, специфических к каждому J $\beta$  сегменту, заякорены на 3' интроне, причем 3' конец каждого праймера пересекает соединение интрон/экзон. Были сконструированы тринадцать секвенируемых праймеров, комплементарных J $\beta$  сегментам, которые комплементарны амплифицированной части J $\beta$  сегмента так, что несколько первых оснований сгенерированной последовательности будут захватывать

уникальную J $\beta$  последовательность свободного конца.

[0079] В среднем J делециями были 4 пар оснований +/-2,5 пары оснований, что подразумевает, что J делеции более 10 нуклеотидов встречаются в менее 1% последовательностей. Каждый из тринадцати различных J $\beta$  генных сегментов TCR имел

5 уникальный свободный конец из четырех оснований в положениях от +11 до +14 вниз по RSS сайту. Таким образом, были сконструированы секвенируемые олигонуклеотиды для отжига с консенсусным нуклеотидным мотивом, наблюдаемым только вниз по

этому "свободному концу", так, что первые четыре основания считанной последовательности будут однозначно идентифицировать J сегмент (Таблица 5).

10 [0080] Использованная информация для определения J и V сегмента считанной последовательности целиком содержится в пределах амплифицированной последовательности и не зависит от идентичности PCR праймеров. Эти секвенируемые олигонуклеотиды были выбраны так, что беспорядочное примирование реакции секвенирования для одного J сегмента олигонуклеотидом, специфическим к другому J

15 сегменту, будет генерировать данные последовательности, начиная с точно такого же нуклеотида, что и данные последовательности от корректного секвенируемого олигонуклеотида. Таким образом, беспорядочный отжиг секвенируемых олигонуклеотидов не влияет на качество генерированных данных о последовательностях.

20 [0081] Средняя длина CDR3 участка, определенного, следуя правилу, как нуклеотиды между вторым консервативным цистеином V сегмента и консервативным фенилаланином J сегмента, составляет 35+/-3, поэтому последовательности, начинающиеся с J $\beta$  сегментного свободного конца, будут почти всегда захватывать полное VNDNJ соединение в считанных 50 парах оснований.

25 [0082] J $\beta$  генные сегменты TCR имеют длину приблизительно 50 пар оснований. PCR праймеры, которые отжигаются и удлиняются с ошибочно спаренными последовательностями, называются беспорядочными праймерами. Вследствие риска беспорядочного примирования в контексте мультиплексной PCR, особенно в контексте

30 генного семейства, были сконструированы «обратные» PCR праймеры TCR J $\beta$  для минимизации перекрытия с секвенируемыми олигонуклеотидами. Таким образом, 13 TCR J $\beta$  «обратных» праймеров закорены на 3' конце на мотиве консенсусного сплайс-сайта с минимальным перекрытием секвенируемых праймеров. Были сконструированы TCR J $\beta$  праймеры для постоянной температуры отжига (58 градусов в 50 mM соли) с использованием программы OligoCalc с параметрами по умолчанию

35 (<http://www.basic.northwestern.edu/biotools/onnrocalc.html>).

[0083] Были сконструированы 45 TCR V $\beta$  «прямых» праймеров для отжига с V $\beta$  сегментами на участке относительно сильного сохранения последовательности между V $\beta$  сегментами для двух точных целей. Во-первых, увеличение до максимума сохранения последовательности среди этих праймеров минимизирует потенциал для свойств

40 дифференциального отжига каждого праймера. Во-вторых, праймеры были выбраны так, что амплифицированный участок между V и J праймерами будет включать достаточную информацию последовательности TCR V $\beta$  для идентификации используемого специфического V $\beta$  генного сегмента. Это устраняет риск ошибочного распределения TCR V $\beta$  генного сегмента в событии беспорядочного примирования

45 TCR V $\beta$  праймерами. TCR V $\beta$  «прямые» праймеры были сконструированы для всех известных непсевдогенов в TCR $\beta$  локусе.

[0084] Общий PCR продукт для успешно пререстроенного CDR3 участка TCR $\beta$  с использованием этой системы, как ожидается, имеет длину приблизительно 200 пар



оснований. Геномные матрицы были PCR амплифицированы с использованием эквимольного пула 45 TCR V $\beta$  F праймеров ("VF пул") и эквимольного пула тринадцати TCR J $\beta$  R праймеров ("JR пул"). 50 мкл реакционной смеси PCR было установлено при 1,0 мкМ VF пула (22 нМ для каждого уникального TCR V $\beta$  F праймера), 1,0 мкМ JR пула (77 пМ для каждого уникального TCRBJR праймера), 1X смеси QIAGEN Multiplex PCR master (QIAGEN инвентарный номер 206145), 10% Q-раствора (QIAGEN) и 16 нг/мкл гДНК. Были использованы следующие условия термического цикла на термоциклере PCR Express (Hybaid, Ashford, UK) при следующих условиях цикла: 1 цикл при 95°C в течение 15 минут, 25-40 циклов при 94°C в течение 30 секунд, 59°C в течение 30 секунд и 72°C в течение 1 минуты, с последующим одним циклом при 72°C в течение 10 минут. 12-20 лунок PCR были выполнены для каждой библиотеки для того, чтобы отобрать от сотен тысяч до миллионов перестроенных TCR $\beta$  CDR3 локусов.

[0085] Пример 4: Предварительная обработка данных последовательности

[0086] Обработка данных секвенатора включает серии этапов для устранения ошибок в первичной последовательности каждого считывания и сжатия данных. Сначала фильтр сложности удаляет из секвенатора приблизительно 20% последовательностей, которые прочитаны неправильно. Затем последовательности должны были иметь совпадение минимум шести оснований, и для одного из тринадцати J-участков, и для одного из 54 V-участков. При употреблении фильтра для контрольной линии, содержащей фаговую последовательность, в среднем только одна последовательность из 7-8 миллионов прошла эти этапы без ложного распознавания сигнала. Наконец, был применен алгоритм ближайшего соседа, чтобы разрушить данные уникальных последовательностей путем слияния близкородственных последовательностей, для устранения, и ошибки PCR, и ошибки секвенирования (смотри Таблицу 10).

[0087] Пример 5: Оценивание относительного избытия последовательности CDR3 в PCR пулах и образцах крови

[0088] После разрушения данных, исходное распределение T-клеточных последовательностей в восстановлении крови было получено из данных последовательности. В способе используются три этапа: 1) проточная сортировка T-клеток, полученных из периферической крови, 2) PCR амплификация и 3) секвенирование. При анализе данных соотношение последовательностей в PCR продукте должно быть получено в обратном направлении от данных последовательности перед оцениванием истинного распределения клонотипов в крови.

[0089] Для каждой последовательности, наблюдаемой данное число раз в данных в данном документе, оценивается вероятность того, что эта последовательность была отобрана из пула PCR конкретного размера. Поскольку секвенированные CDR3 участки отбираются случайным образом из огромного пула PCR продуктов, число наблюдений для каждой последовательности получены из распределений Пуассона. Параметры Пуассона квантованы в соответствии с числом T-клеточных геномов, которые предоставили матрицу для PCR. Простая смешанная модель Пуассона, и оценок этих параметров, и места попарной вероятности для каждой последовательности являются полученными из каждого распределения. Это способ максимизации ожидаемого результата, который воспроизводит избытие каждой последовательности, которая была взята из крови.

[0090] Пример 6: Модель ненаблюдаемых видов для оценивания истинного разнообразия

[0091] Смешанная модель может воссоздавать частоту каждого TCR $\beta$  CDR3 вида, полученного из крови, но возникает важный вопрос, сколько уникальных CDR3 видов

присутствовало у донора? Это фундаментальный вопрос, который нуждается в ответе, поскольку у каждого донора доступный образец ограничен, и в будущем будет иметь более важное значение, так как эти способы экстраполированы на меньшие объемы крови, которые обоснованно могут быть получены от пациентов, подлежащих курсу

5 лечению.

[0092] Математическое решение предоставляет то, что для общего числа "видов" или клонотипов  $TCR\beta$ ,  $S$ , при эксперименте секвенирования наблюдается  $x_s$  копий последовательности  $s$ . Для всех из ненаблюдаемых клонотипов  $x_s$  равняется 0, и каждый клонотип  $TCR$  "захвачен" в крови, полученной согласно пуассоновскому способу с

10 параметром  $\lambda_s$ . Число Т-клеточных геномов секвенировали в первом измерении 1 и во втором измерении. Поскольку имеется большое число уникальных последовательностей, интеграл будет означать сумму. Если  $G(\lambda)$  является эмпирической функцией распределения параметров  $\lambda_1, \dots, \lambda_S$ , а  $n_x$  является числом клонотипов секвенированных

15 строго  $x$  раз, тогда

$$E(n_x) = \int_0^{\infty} \left( \frac{e^{-\lambda} \lambda^x}{x!} \right) dG(\lambda).$$

[0093] Значение  $\Delta(t)$  является числом новых клонотипов, наблюдаемых во втором эксперименте секвенирования.

20

$$\Delta(t) = \sum_x E(n_x)_{\exp 1 + \exp 2} - \sum_x E(n_x)_{\exp 1} = \int_0^{\infty} e^{-\lambda} (1 - e^{-\lambda t}) dG(\lambda)$$

[0094] Разложение Тейлора  $1 - e^{-\lambda t}$  дает  $\Delta(t) = E(x_1)t - E(x_2)t^2 + E(x_3)t^3 - \dots$ , которое может быть округленным, путем замещения ожидаемых результатов ( $E(n_x)$ ) наблюдаемыми числами в первом измерении. С использованием в числах, наблюдаемых в первом измерении, эта формула предсказывает, что  $1,6 \cdot 10^5$  новых уникальных последовательностей должны наблюдаться во втором измерении. Фактическое значение

30 второго измерения составило  $1,8 \cdot 10^5$  новых последовательностей  $TCR\beta$ , которые предполагают, что прогноз предоставил действительную нижнюю границу общего разнообразия. Было использовано преобразование Эйлера для упорядочения  $\Delta(t)$  для продуцирования нижней границы  $\Delta(\infty)$ .

[0095] Пример 7: Коррекция ошибки и оценка смещения

35

[0096] Ошибка последовательности в данных первичной последовательности получается прежде всего из двух источников: (1) ошибка включения нуклеотида, которая происходит во время амплификации  $TCR\beta$  CDR3 матричных последовательностей с помощью PCR, и (2) ошибки восстановления последовательности оснований, введенных во время секвенирования PCR-амплифицированной библиотеки CDR3

40 последовательности. Большое количество данных разрешает выполнять прямой корректирующий ошибки код для коррекции большинства ошибок в данных первичной последовательности, относимых к этим двум источникам. После коррекции ошибок число уникальных в рамке CDR3 последовательностей и число наблюдений каждой уникальной последовательности были сведены в таблицу для каждой из четырех

45 проточно отсортированных Т-клеточных популяций от двух доноров. Относительная частота распределения CDR3 последовательностей в четырех определенных проточной цитометрией популяциях продемонстрировала, что «обученные» антигеном CD45RO<sup>+</sup>

популяции содержали значительно больше уникальных CDR3 последовательностей с высокой относительной частотой, чем CD45RO<sup>-</sup> популяции. Гистограммы частоты CDR3 последовательностей TCR $\beta$ , наблюдаемых в четырех различных Т-клеточных подсовокупностях, отличающихся экспрессией CD4, CD8 и CD45RO и присутствующих в крови, показали, что каждая из десяти уникальных последовательностей наблюдалась 200 раз в CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> («обученном» антигеном) Т-клеточном образце, который наблюдался чаще, в два раза, чем в CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>-</sup> популяциях.

[0097] Использование этапа PCR для амплификации CDR3 участков TCRR перед секвенированием могло бы потенциально ввести систематическое смещение в подразумеваемое относительное изобилие последовательностей из-за различий в эффективности PCR амплификации CDR3 участков с использованием различных V $\beta$  и J $\beta$  генных сегментов. Для оценки величины какого-либо такого смещения CDR3 участки TCRR из образца приблизительно 30000 уникальных CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> Т-лимфоцитных геномов было амплифицировано с помощью 25 циклов PCR, при которой точка PCR продукта была разделена на две половины. Половина совокупности была отложена, а другая половина PCR продукта была амплифицирована при дополнительных 15 циклах PCR, всего 40 циклов амплификации. Затем PCR продукты, амплифицированные с помощью 25 и 40 циклов, были секвенированы и сравнены. Более 95% последовательностей из 25 циклов также были обнаружены в образце из 40 циклов: линейная корреляция наблюдается при сравнении частоты последовательностей у этих образцов. Для последовательностей, наблюдаемых данное число раз в линии 25 циклов, комбинация смещения PCR и отбор ряд входит в ряд по среднему числу наблюдений при 40 циклах. Консервативно приписывая среднее отклонение по линии (в 1,5 раза) полностью смещению PCR, каждый цикл PCR амплификации потенциально вводит смещение средней величины  $1,5^{1/15} = 1,027$ . Таким образом, 25 циклов PCR вводят общее смещение средней величины  $1,027^{25} = 1,95$  в полученную относительную представленность отличных последовательностей CDR3 участка.

[0098] Пример 8: Использование J $\beta$  генного сегмента

[0099] CDR3 участок в каждой  $\beta$  цепи TCR включает последовательность, полученную из одного из тринадцати J $\beta$  генных сегментов. Анализ CDR3 последовательностей в четырех различных Т-клеточных популяциях от двух доноров продемонстрировал, что фракция общих последовательностей, которые включали последовательности, полученные из тринадцати различных J $\beta$  генных сегментов, изменилась более чем в 20 раз. Использование J $\beta$  среди четырех различных Т, определенных проточной цитометрией Т-клеток от отдельного донора, было относительно константным у данного донора. Более того, паттерны использования J $\beta$ , наблюдаемые у двух доноров, которые были подразумеваемы из анализа геномной ДНК из Т-клеток, секвенированных с использованием GA, качественно подобны таковым, наблюдаемым в Т-клетках из пуповинной крови и от здоровых взрослых доноров, оба из которых были подразумеваемы из анализа кДНК из Т-клеток, секвенированных с использованием исчерпывающих, основанных на капиллярах способов.

[0100] Пример 9: Смещение нуклеотидной инсерции

[0101] Большая часть разнообразия на CDR3 соединениях в  $\alpha$  и  $\beta$  цепях TCR создается инсерциями нематричных нуклеотидов с помощью фермента концевой дезоксинуклеотидил-трансферазы (TdT). Однако *in vivo* выбор играет значительную роль в создании спектра TCR, что приводит к непредсказуемости. Частоты TdT

нуклеотидной инсерции, независимые от выбора, были рассчитаны с использованием TCR последовательностей рамки. Эти последовательности являются нефункциональными перестройками, которые выполняются на одном аллеле в Т-клетках, где второй аллель имеет функциональную перестройку. Смещение моонуклеотидной инсерции TdT способствует С и G (Таблица 11).

| Таблица 11                                  |       |       |       |       |
|---|-------|-------|-------|-------|
| Моонуклеотидное смещение в данных вне рамки |       |       |       |       |
|   | A     | C     | G     | T     |
| Линия 1                                     | 0,24  | 0,294 | 0,247 | 0,216 |
| Линия 2                                     | 0,247 | 0,284 | 0,256 | 0,211 |
| Линия 3                                     | 0,25  | 0,27  | 0,268 | 0,209 |
| Линия 4                                     | 0,255 | 0,293 | 0,24  | 0,21  |

[0102] Подобные частоты нуклеотидов наблюдаются в последовательностях рамки (Таблица 12).

| Таблица 12                                |       |       |       |       |
|---|-------|-------|-------|-------|
| Моонуклеотидное смещение в данных в рамке |       |       |       |       |
|   | A     | C     | G     | T     |
| Линия 1                                   | 0,21  | 0,285 | 0,275 | 0,228 |
| Линия 2                                   | 0,216 | 0,281 | 0,266 | 0,235 |
| Линия 3                                   | 0,222 | 0,266 | 0,288 | 0,221 |
| Линия 4                                   | 0,206 | 0,294 | 0,228 | 0,27  |

[0103] N участки из последовательностей TCR вне рамки были использованы для показателя динуклеотидного смещения. Для выделения маргинального вклада динуклеотидного смещения, динуклеотидные частоты были разделены на моонуклеотидные частоты каждого из двух оснований. Показатель представляет собой

$$m = \frac{f(n_1 n_2)}{f(n_1) f(n_2)}.$$

[0104] Матрица для m представлена в Таблице 13.

| Таблица 13  |       |       |       |       |
|---|-------|-------|-------|-------|
| Динуклеотидные соотношения вероятности для данных вне рамки |       |       |       |       |
|   | A     | C     | G     | T     |
| A   | 1,198 | 0,938 | 0,945 | 0,919 |
| C   | 0,988 | 1,172 | 0,88  | 0,931 |
| G   | 0,993 | 0,701 | 1,352 | 0,964 |
| T   | 0,784 | 1,232 | 0,767 | 1,23  |

[0105] Многие из динуклеотидов являются недо- или сверхпоказанными. Например, вероятности обнаружения GG пары являются очень высокими. Поскольку кодоны GGN транслируются в глицин, на CDR3 участках ожидается множество глицинов.

[0106] Пример 10: Распределения аминокислот на CDR3 участках

[0107] Распределение аминокислот на CDR3 участках  $\beta$  цепей TCR является общим для зародышевых последовательностей для V, D и J участков, смещения инсерции TdT и выбора. Распределение аминокислот в этом участке для четырех различных Т-клеточных подкатегорий очень похоже у различных подтипов Т-клеток. Разделение последовательностей в  $\beta$  цепях фиксированной длины, зависимое от положения распределение среди аминокислот, которые сгруппированы по шести химическим

признакам: небольшие, специфические и крупные гидрофобные, нейтральные полярные, кислотные и основные. Распределения практически идентичны, за исключением CD8+ «обученных» антигеном Т-клеток, которые имеют более высокую долю кислотных оснований, особенно в положении 5.

5 [0108] Особенный интерес представляет сравнение между CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> последовательностями TCR, поскольку они связываются с пептидами, представленными HLA молекулами класса I и класса II, соответственно. CD8<sup>+</sup> «обученные» антигеном Т-клетки имеют несколько положений с более высокой долей кислотных аминокислот. Это могло бы выполнить связывание с основным остатком, обнаруженным в HLA молекулах класса I, но не класса II.

[0109] Пример 11: β цепи TCR с идентичными аминокислотными последовательностями, обнаруженные у разных людей

10 [0110] Последовательности β цепи TCR были транслированы в аминокислоты, а затем попарно сравнивались у двух доноров. Наблюдалось несколько тысяч точных совпадений последовательностей. Например, при сравнении CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>-</sup> подкатегорий приблизительно 8000 из 250000 уникальных аминокислотных последовательностей от донора 1 точно совпадали с таковыми у донора 2. Многие из этих совпадающих последовательностей на аминокислотном уровне имеют множество нуклеотидных различий в положениях третьего кодона. Из примера, упомянутого выше, 1500/8000 идентичных аминокислотных совпадений имели >5 ошибочных спариваний нуклеотидов. Между любыми двумя Т-клеточными подтипами 4-5% уникальных последовательностей TCRβ, как было обнаружено, имеют идентичные аминокислотные совпадения.

[0111] Были рассмотрены две возможности: что 1) отбор при развитии TCR продуцирует эти общие последовательности, и 2) большое смещение в частоте нуклеотидной инсерции с помощью TdT создает сходные нуклеотидные последовательности. Парные совпадения в рамке были сравнены с парными совпадениями вне рамки (смотри Примеры 1-4, выше). Изменяющиеся рамки зафиксировали все из признаков генетического кода, и поэтому должно быть найдено одинаковое число совпадений, если смещение последовательности отвечало за все наблюдение. Однако было обнаружено почти в два раза больше совпадений в рамке, чем совпадений вне рамки, что позволяет предположить, что отбор на уровне белка играет значительную роль.

[0112] Для подтверждения этого обнаружения тысяч идентичных аминокислотных последовательностей β цепи TCR были сравнены два донора в отношении CD8<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup> (подобных наивным) TCR от третьего донора - 44-летней женщины кавказской национальности CMV<sup>+</sup>. Были обнаружены идентичные парные совпадения нескольких тысяч последовательностей на аминокислотном уровне между третьим донором и каждым из первоначальных двух доноров. В отличие от этого, 460 последовательностей были общими у всех трех доноров. Большое отклонение в общем числе уникальных последовательностей между донорами является продуктом исходного материала и отклонений загрузки в секвенатор, а не является показательным для отклонения в истинном разнообразии в крови доноров.

45 [0113] Пример 12: Клонотипы более высокой частоты являются более близкими к зародышевым

[0114] Отклонение в числе копий между различными последовательностями в каждой Т-клеточной подкатегории изменялось с коэффициентом более 10000 раз. Единственным свойством, коррелированным с числом копий, было (число инсерций плюс число

делеций), которое обратно зависимо. Результаты анализа показали, что делеции играют меньшую роль, чем инсерции в обратной зависимости с числом копий.

[0115] Последовательности с меньшим количеством инсерций и делеций имеют рецепторные последовательности, более близкие к зародышевой линии. Одной из возможностей увеличения числа последовательностей, более близких к зародышевой линии, является то, что они создаются множество раз во время развития Т-клеток. Так как последовательности зародышевой линии общие у людей, общие TCR $\beta$  цепи, вероятно, создаются с помощью TCR с небольшим числом инсерций и делеций.

[0116] Пример 13: Анализ "спектрального типа" CDR3 последовательностей TCR $\beta$  с помощью использования V генного сегмента и CDR3 длины

[0117] TCR разнообразие главным образом оценивали с использованием способа спектрального типирования TCR, способ, основанный на PB-PCR, которая не позволяет оценить разнообразие CDR3 TCR на уровне последовательностей, а оценивает разнообразие длины CDR3 TCR $\alpha$  или TCR $\beta$ , выраженные как мРНК в субпопуляциях  $\alpha\beta$  Т-клеток, которые используют одинаковый V $\alpha$  или V $\beta$  генный сегмент. Спектральные типы поликлональных Т-клеточных популяций с разнообразными спектрами CDR3 последовательностей TCR, например, рассматриваемых в пуповинной крови или в периферической крови здоровых молодых людей, обычно содержат CDR3

последовательности 8-10 различных длин, которые являются множествами из трех нуклеотидов, отражая отбор по транскриптам в рамке. Спектральное типирование также обеспечивает приблизительную количественную информацию об относительной частоте CDR3 последовательностей с каждой специфической длиной. Чтобы оценить, сможет ли прямое секвенирование CDR3 участков TCR $\beta$  из Т-клеточной геномной ДНК с использованием секвенатора точно захватить все из разнообразия длин CDR3, которые

идентифицированы спектральным типированием, "виртуальные" спектральные типы TCR $\beta$  (смотри Примеры выше) были сгенерированы из данных последовательности и сравнивались со спектральными типами TCR $\beta$ , сгенерированными с использованием традиционных PCR способов. Виртуальные спектральные типы вмещали все из длин CDR3 и информацию об относительной частоте, представленную в традиционных спектральных типах. Прямое секвенирование CDR3 TCR $\beta$  захватывает всю информацию разнообразия TCR, представленную в традиционном спектральном типе. Сравнение данных стандартного спектрального типа TCR $\beta$  и вычисленных распределений длин CDR3 TCR $\beta$  для последовательностей с использованием типичных V $\beta$  генных сегментов

TCR и присутствием в CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> клетках от донора 1. Сокращение информации, вмещенной в последовательности данных, на гистограмме частоты уникальных последовательностей CDR3 с различными длинами в каждом V $\beta$  семействе легко воспроизводит всю информацию, содержащуюся в данных спектрального типа. Кроме того, виртуальные спектральные типы выявили присутствие в каждом V $\beta$  семействе редкие последовательности CDR3 и с очень короткой, и с очень протяженной длинами CDR3, которые не были обнаружены традиционным спектральным тонированием на основе PCR.

[0118] Пример 14: Оценивание общего разнообразия последовательностей CDR3

[0119] После коррекции ошибок число уникальных последовательностей CDR3, наблюдаемых в каждой линии проточной ячейки секвенатора, обычно превышала  $1 \times 10^5$ . Учитывая, что PCR продукты, секвенированные в каждой линии, обязательно были получены из небольшой фракции Т-клеточных геномов, присутствующих у каждого из двух доноров, общее число уникальных последовательностей CDR3 TCR $\beta$  во всем Т-клеточном спектре каждого индивидуума, вероятно, будет намного выше.

Оценивание числа уникальных последовательностей во всем спектре, следовательно, требует оценки числа дополнительных уникальных последовательностей CDR3, которые существуют в крови, но не наблюдались в образце. Оценивание общего разнообразия видов в большой, комплексной популяции с использованием измерений разнообразия видов, присутствующего в выборе конечного объема, исторически назвали "проблемой ненаблюдаемых видов" (смотри Примеры выше). Решение начинается с определения числа новых видов или CDR3 последовательностей TCR $\beta$ T, которые наблюдаются, если эксперимент повторяется, т.е. если секвенирование повторяется на идентичном образце Т-клеток периферической крови, например, на идентично полученной библиотеке PCR продуктов CDR3 TCR $\beta$  в различных линиях проточной ячейки секвенатора, и подсчитывается число новых последовательностей CDR3. Для CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>-</sup> клеток от донора 2 предсказано и обнаружено несколько новых последовательностей CDR3 во второй линии в пределах 5% (смотри Примеры выше), что предполагает, что это аналитическое решение может, в самом деле, быть использовано для оценки общего числа уникальных последовательностей CDR3 TCR $\beta$  во всем спектре.

[0120] Полученные в результате оценки общего числа уникальных последовательностей CDR3 TCR $\beta$  в четырех определенных проточной цитометрией Т-клеточных категориях показаны в Таблице 14.

| Таблица 14               |                             |     |        |                      |
|--------------------------|-----------------------------|-----|--------|----------------------|
| Разнообразие спектра TCR |                             |     |        |                      |
| Донор                    | CD8                         | CD4 | CD45RO | Разнообразие         |
| 1                        | +                           | -   | +      | 6,3*10 <sup>5</sup>  |
|                          | +                           | -   | -      | 1,24*10 <sup>6</sup> |
|                          | -                           | +   | +      | 8,2*10 <sup>5</sup>  |
|                          | -                           | +   | -      | 1,28*10 <sup>6</sup> |
|                          | Общее разнообразие Т-клеток |     |        |                      |
| 2                        | +                           | -   | +      | 4,4*10 <sup>5</sup>  |
|                          | +                           | -   | -      | 9,7*10 <sup>5</sup>  |
|                          | -                           | +   | +      | 8,7*10 <sup>5</sup>  |
|                          | -                           | +   | -      | 1,03*10 <sup>6</sup> |
|                          | Общее разнообразие Т-клеток |     |        |                      |

[0121] Примечательно, что общее разнообразие TCR $\beta$  в этих популяциях составляет 3-4 миллиона уникальных последовательностей в периферической крови. Удивительно, но CD45RO<sup>+</sup> или «обученная» антигеном категория вмещает приблизительно 1,5 миллиона из этих последовательностей. Это по меньшей мере на порядок больше, чем ожидалось. Это расхождение, скорее всего, связано с большим числом этих последовательностей, наблюдаемых при низкой относительной частоте, что может быть выявлено только путем глубокого секвенирования. Оцененные размеры спектра CDR3 TCR $\beta$  каждой категории у двух доноров находятся в пределах 20% друг от друга.

[0122] Результаты в данном документе демонстрируют, что реализованное разнообразие рецептора TCR $\beta$  по меньшей мере в пять раз выше, чем предварительные оценки (~4\*10<sup>6</sup> отличных CDR3 последовательностей), и, в частности, предполагают значительно большее разнообразие TCR $\beta$  среди CD45RO<sup>+</sup> «обученных» антигеном  $\alpha\beta$  Т-клеток, чем это ранее сообщалось (~1,5\*10<sup>6</sup> отличных CDR3 последовательностей). Однако биоинформатический анализ данных последовательностей TCR показывает сильные смещения в содержании моно- и динуклеотидов, что подразумевает, что

использованные последовательности TCR отбираются из распределения гораздо меньшего, чем теоретический размер. При большом разнообразии цепей TCR $\beta$  у каждого человека, отобранных из сильно сокращенного предела последовательностей, у каждого человека можно ожидать перекрытие пулов последовательностей TCR. Фактически, результаты показали, что около 5% CD8<sup>+</sup> наивных цепей TCR $\beta$  с точными аминокислотными совпадениями являются общими у каждой пары трех разных индивидуумов. Поскольку TCR $\alpha$  пул, как ранее было измерено, существенно меньше, чем теоретическое разнообразие TCR $\beta$ , эти результаты показывают, что могут быть обнаружены сотни и тысячи достоверных общих  $\alpha\beta$  TCR.

#### Формула изобретения

1. Композиция для определения разнообразия CDR3 последовательностей TCR $\beta$  или IGH в образце, включающая:

(a) множество праймеров V-сегмента и

(b) множество праймеров J-сегмента;

при этом каждый из указанного множества праймеров V-сегмента и указанного множества праймеров J-сегмента состоит из 15-50 нуклеотидов,

где указанное множество праймеров V-сегмента содержит праймеры V-сегмента TCR $\beta$  или праймеры V-сегмента IGH,

где указанное множество праймеров J-сегмента содержит праймеры J-сегмента TCR $\beta$  или праймеры J-сегмента IGH,

где каждое из указанного множества праймеров V-сегмента содержит первую последовательность и вторую последовательность, причем указанная первая последовательность комплементарна части первого участка сегмента V-участка TCR $\beta$  или сегмента V-участка тяжелой цепи иммуноглобулина (IGH), причем указанный первый участок расположен непосредственно на 5' по отношению ко второму участку указанного сегмента V-участка TCR $\beta$  или IGH, причем во время перестройки генов TCR $\beta$  или IGH возникают нематричные делеции, причем указанный второй участок указанного сегмента V-участка TCR $\beta$  или IGH находится рядом и на 5' по отношению к сигнальной последовательности V-рекомбинации (V-RSS) указанного сегмента V-участка TCR $\beta$  или IGH, причем указанная первая последовательность расположена на 3' по отношению ко второй последовательности на указанном праймере V-сегмента,

где указанная вторая последовательность каждого из указанных праймеров V-сегмента TCR $\beta$  не является комплементарной указанному первому участку указанного сегмента V-участка TCR $\beta$ ,

где указанная вторая последовательность каждого из указанных праймеров V-сегмента IGH не является комплементарной указанному первому участку указанного сегмента V-участка IGH,

где каждый из указанного множества праймеров J-сегмента имеет первую последовательность и вторую последовательность, причем указанная первая последовательность комплементарна части первого участка сегмента J-участка TCR $\beta$  или сегмента J-участка IGH, причем указанный первый участок расположен непосредственно на 3' по отношению ко второму участку указанного сегмента J-участка TCR $\beta$  или IGH, причем во время перестройки генов TCR $\beta$  или IGH возникают нематричные делеции, при этом указанный второй участок указанного сегмента J-участка TCR $\beta$  или IGH находится рядом и на 3' по отношению к сигнальной последовательности J-рекомбинации (J-RSS) указанного сегмента J-участка TCR $\beta$  или указанного сегмента J-участка IGH, причем указанная первая последовательность



расположена на 3' по отношению ко второй последовательности на указанном праймере J-сегмента,

где указанная вторая последовательность указанного праймера J-сегмента TCRB не является комплементарной указанному первому участку указанного сегмента J-участка TCRB,

где указанная вторая последовательность указанного праймера J-сегмента IGH не является комплементарной указанному первому участку указанного сегмента J-участка IGH, и

где амплификация перестроенных молекул нуклеиновой кислоты путем одиночной многократной полимеразной цепной реакции (PCR) из образца, содержащего лимфоциты, полученного от субъекта млекопитающего, с использованием указанных праймеров V-сегмента и J-сегмента производит по меньшей мере  $10^6$  отличных ампликонов, представляющих разнообразие перестроенных последовательностей CDR3 TCRB или IGH, присутствующих в указанном образце.

2. Композиция по п.1, где множество праймеров V-сегмента имеет сходную прочность отжига.

3. Композиция по п.1, где все праймеры J-сегмента отжигаются с одинаковым мотивом консервативного каркасного участка.

4. Композиция по п.1, где ампликон содержит последовательность, которая начинается с консервативного мотива, включает CDR3 соединение и распространяется в V-сегмент, и где ампликон может быть использован для диагностического определения J-сегмента.

5. Композиция по п.1, дополнительно включающая набор олигонуклеотидов для секвенирования, где указанные олигонуклеотиды для секвенирования комплементарны указанной второй последовательности указанных праймеров V-сегмента и указанной второй последовательности указанных праймеров J-сегментов.

6. Композиция по п.1, где каждый из ампликонов охватывает V-D-J-соединение.

7. Композиция по п.1, где каждый из множества праймеров V-сегмента способен к гибридизации с множеством сегментов V-участка, и каждый из множества праймеров J-сегмента способен к гибридизации с множеством сегментов J-участка.

8. Композиция по п.1, дополнительно включающая универсальный праймер C-сегмента для образования кДНК из мРНК.

9. Композиция по п.1, где 3' конец каждого из указанных праймеров V-сегмента заякорен в положении -43 в сегменте V-участка TCRB относительно сигнальной последовательности рекомбинации (V-RSS).

10. Композиция по п.1, где множество праймеров V-сегмента TCRB состоит по меньшей мере из 14 праймеров, специфичных к 14 различным генам V TCRB.

11. Композиция по п.1, где указанные первые последовательности указанного множества праймеров V-сегмента TCRB содержат последовательности, выбранные из группы, включающей SEQ ID NOS:1-45.

12. Композиция по п.1, где указанные первые последовательности указанного множества праймеров V-сегмента TCRB содержат последовательности, выбранные из группы, включающей SEQ ID NOS:58-102.

13. Композиция по п.1, где каждый V-сегмент комплементарен по меньшей мере одному праймеру V-сегмента.

14. Композиция по п.1, где указанные праймеры не пересекают границу интрона/экзона.

15. Композиция по п.1, где указанное множество праймеров J-сегмента TCRB

гибридируется с консервативным элементом указанного сегмента J-участка TCRB и характеризуется сходной прочностью отжига.

16. Композиция по п.1, где множество праймеров J-сегмента TCRB включает по меньшей мере пять праймеров, специфичных к пяти различным генам J TCRB.

5 17. Композиция по п.1, где указанное множество праймеров J-сегмента TCRB содержит последовательности, выбранные из группы, включающей SEQ ID NOS:46-57 и 483.

10 18. Композиция по п.1, где указанное множество праймеров J-сегмента TCRB содержит последовательности, выбранные из группы, включающей SEQ ID NOS:103-113, 468 и 484.

19. Композиция по п.1, где имеется праймер J-сегмента TCRB для каждого сегмента J-участка TCRB.

15 20. Композиция по п.1, где каждый амплифицированный сегмент J-участка TCRB имеет уникальную метку из четырех оснований в положениях от +11 до +14 в 5'-3' направлении сайта J-RSS.

21. Композиция по п.20, дополнительно включающая набор олигонуклеотидов для секвенирования, которые гибридизируются рядом с меткой из четырех оснований в амплифицированных сегментах J-участка TCRB в положениях от +11 до +14 в 5'-3' направлении сайта J-RSS.

20 22. Композиция по п.20, где указанный набор олигонуклеотидов для секвенирования выбран из группы, включающей SEQ ID NOS:470-482.

23. Композиция по п.1, где образец содержит геномную ДНК, полученную от субъекта-млекопитающего.

25 24. Композиция по п.1, где образец содержит кДНК, транскрибированную от мРНК, полученной от субъекта-млекопитающего.

25. Композиция по п.5, где олигонуклеотиды для секвенирования выбраны из группы, включающей SEQ ID NOS:470-482.

30 26. Композиция по п.1, где указанная вторая последовательность каждого из указанных праймеров V-сегмента содержит последовательность олигонуклеотида для секвенирования.

27. Композиция по п.26, где указанный олигонуклеотид для секвенирования выбран из группы, включающей SEQ ID NOS:470-482.

35 28. Композиция по п.1, где указанная вторая последовательность каждого из указанных праймеров J-сегмента содержит последовательность олигонуклеотида для секвенирования.

29. Композиция по п.28, где указанная последовательность олигонуклеотида для секвенирования выбрана из группы, включающей SEQ ID NOS:470-482.

30. Композиция по п.1, где указанный первый участок указанного V-сегмента составляет по меньшей мере 40 оснований от консенсусного мотива на 5'-конце V-RSS.

40 31. Композиция по п.1, где каждый из указанных праймеров J-сегмента имеет 3'-конец, местоположение которого определяется по меньшей мере 14 парами оснований от консенсусного мотива на 3'-конце J-RSS.

45 32. Композиция по п.1, где длина ампликонов, полученных от указанного множества праймеров V-сегмента и указанного множества праймеров J-сегмента, составляет приблизительно 200 оснований.

33. Композиция по п.1, где указанные первые последовательности указанного множества праймеров V-сегмента TCRB включают SEQ ID NOS:1-45.

34. Композиция по п.1, где указанные первые последовательности указанного

множества праймеров V-сегмента TCRB включают SEQ ID NOS:58-102.

35. Композиция по п.1, где указанные первые последовательности указанного множества праймеров V-сегмента IGH содержат последовательности, которые выбраны из группы, включающей SEQ ID NOS:443-451.

5 36. Композиция по п.1, где указанные первые последовательности указанного множества праймеров J-сегмента IGH содержат последовательности, которые выбраны из группы, включающей SEQ ID NOS:421-431.

10

15

20

25

30

35

40

45

## СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> ФРЕД ХАТЧИНСОН КАНСЭР РИСЕЧ СЕНТЕР  
 РОБИНЗ, Харлан  
 УОРРЕН, Эдус, Х., III  
 КАРЛСОН, Кристофер

<120> СПОСОБ ИЗМЕРЕНИЯ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА  
 <130> НТСН-0106

<150> US 61/220,344

<151> 2009-06-25

<160> 484

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1

<211> 32

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV2

<220>

<221> иное\_свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой a, c, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 1

ntcaaatctc actctgaaga tccggtccac aa

32

<210> 2

<211> 32

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV3-1

<220>

<221> иное\_свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой a, c, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 2

ngctcactta aatcttcaca tcaattccct gg

32

<210> 3  
 <211> 27  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV4-1

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, g, или t; 5'конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 3  
 ncttaaacct tcacstacac gcscctgc

27

<210> 4  
 <211> 27  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV(4-2, 4-3)

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, g, или t; 5'конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 4  
 ncttattcct tcacstacac acscctgc

27

<210> 5  
 <211> 27  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV5-1

<220>  
 <221> иное\_свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 5

ngctctgaga tgaatgtgag caccttg

27

<210> 6

<211> 27

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV5-3

<220>

<221> иное свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 6

ngctctgaga tgaatgtgag tgccttg

27

<210> 7

<211> 27

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV(5-4, 5-5, 5-6, 5-7, 5-8)

<220>

<221> иное свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 7

ngctctgagc tgaatgtgaa cgccttg

27

<210> 8

<211> 23

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV6-1

<220>

<221> иное\_свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой а, с, г, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 8

ntcgctcagg ctggagtcgg ctg

23

<210> 9

<211> 21

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV(6-2, 6-3)

<220>

<221> иное\_свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой а, с, г, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 9

ngctgggggtt ggagtcggct g

21

<210> 10

<211> 22

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV6-4

<220>

<221> иное\_свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой а, с, г, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 10

ncsctcacgt tggcgtctgc tg

22

<210> 11

<211> 21  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV6-5

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 11  
 ngctcaggct gctgtcggct g 21

<210> 12  
 <211> 22  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV6-6

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 12  
 ncgctcaggc tggagtggc tg 22

<210> 13  
 <211> 23  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV6-7

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером



- <400> 13  
ncccccaag ctggagtcag ctg 23
- <210> 14  
<211> 22  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность
- <220>  
<223> Искусственная ДНК: TRBV6-8
- <220>  
<221> иное\_свойство  
<222> (1)..(1)  
<223> n представляет собой а, с, г, или т; 5' конец модифицированный универсальным "прямым" праймером
- <400> 14  
ncaactcaggc tgggtgcggc tg 22
- <210> 15  
<211> 22  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность
- <220>  
<223> Искусственная ДНК: TRBV6-9
- <220>  
<221> иное\_свойство  
<222> (1)..(1)  
<223> n представляет собой а, с, г, или т; 5' конец модифицированный универсальным "прямым" праймером
- <400> 15  
ncgctcaggc tggagtcagc tg 22
- <210> 16  
<211> 25  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность
- <220>  
<223> Искусственная ДНК: TRBV7-1
- <220>

<221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой a, c, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 16  
 nccactctga agtccagcg cacac 25

<210> 17  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV7-2

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой a, c, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 17  
 ncactctgac gatccagcgc acac 24

<210> 18  
 <211> 27  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV7-3

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой a, c, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 18  
 nctctactct gaagatccag cgcacag 27

<210> 19  
 <211> 25  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV7-4

<220>

<221> иное\_свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой a, c, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 19

nccactctga agatccagcg cacag

25

<210> 20

<211> 24

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV7-6

<220>

<221> иное\_свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой a, c, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 20

ncactctgac gatccagcgc acag

24

<210> 21

<211> 25

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV7-7

<220>

<221> иное\_свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой a, c, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 21

nccactctga cgattcagcg cacag

25

<210> 22  
 <211> 25  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV7-8

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 22  
 пссactctga agatccagcg сасас 25

<210> 23  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV7-9

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 23  
 псaccttgga gatccagcgc асag 24

<210> 24  
 <211> 29  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV9

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 24  
ngcactctga actaaacctg agctctctg

29

<210> 25  
<211> 23  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: TRBV10-1

<220>  
<221> иное\_свойство  
<222> (1)..(1)  
<223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 25  
nccccctact ctggagtctg ctg

23

<210> 26  
<211> 24  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: TRBV10-2

<220>  
<221> иное\_свойство  
<222> (1)..(1)  
<223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 26  
nccccctcac tctggagtca gcta

24

<210> 27  
<211> 24  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: TRBV10-3

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 27  
 ncctctctcac tctggagtcc gcta 24

<210> 28  
 <211> 25  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV(11-1, 11-3)

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 28  
 nccactctca agatccagcc tgcag 25

<210> 29  
 <211> 27  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV11-2

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 29  
 nctccactct caagatccag cctgcaa 27

<210> 30  
 <211> 25  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV(12-3, 12-4, 12-5)

<220>

<221> иное\_свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой a, c, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 30

nccactctga agatccagcc ctсag

25

<210> 31

<211> 29

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV13

<220>

<221> иное\_свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой a, c, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 31

ncattctgaa ctgaacatga gctccttg

29

<210> 32

<211> 25

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV14

<220>

<221> иное\_свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой a, c, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 32

nctactctga aggtgcagcc tgcag

25

<210> 33  
 <211> 29  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV15

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 33  
 ngataacttc caatccagga ggccgaaca 29

<210> 34  
 <211> 27  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV16

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 34  
 nctgtagcct tgagatccag gctacga 27

<210> 35  
 <211> 25  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV17

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)



<223> n представляет собой a, c, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 35

ncctccacgc tgaagatcca tcccg

25

<210> 36

<211> 25

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV18

<220>

<221> иное\_свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой a, c, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 36

ngcatcctga ggatccagca ggtag

25

<210> 37

<211> 23

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV19

<220>

<221> иное\_свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой a, c, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 37

ncctctcact gtgacatcgg ccc

23

<210> 38

<211> 27

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV20-1

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, г, или т; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 38  
 nctgtccac tctgacagtg accagtg 27

<210> 39  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV23-1

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, г, или т; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 39  
 ncagcctggc aatcctgtcc tcag 24

<210> 40  
 <211> 25  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV24-1

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, г, или т; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 40  
 nctcctgtc cctagagtct gccat 25

<210> 41  
 <211> 22

<212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV25-1

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой a, c, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 41  
 nccctgacc tggagtctgc ca 22

<210> 42  
 <211> 22  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV27

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой a, c, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 42  
 nccctgatcc tggagtcgcc ca 22

<210> 43  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV28

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой a, c, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 43

ntccctgat tctggagtcc gccs

24

<210> 44  
 <211> 32  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV29-1

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 44  
 nctaacattc tcaactctga ctgtgagcaa ca

32

<210> 45  
 <211> 29  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV30

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "прямым" праймером

<400> 45  
 ncggcagttc atcctgagtt ctaagaagc

29

<210> 46  
 <211> 36  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBJ1-1

<220>  
 <221> иное\_свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "обратным" праймером

<400> 46

nttacctaca actgtgagtc tggcgcttg tccaaa

36

<210> 47

<211> 34

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBJ1-2

<220>

<221> иное\_свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "обратным" праймером

<400> 47

nacstacaac ggttaacctg gtccscgaac cgaac

34

<210> 48

<211> 34

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBJ1-3

<220>

<221> иное\_свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "обратным" праймером

<400> 48

nacstacaac agtgagcсаа ctccctctc сааа

34

<210> 49

<211> 32

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBJ1-4

<220>

<221> иное\_свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "обратным" праймером

<400> 49

ncsaagacag agagctgggt tccactgccca aa

32

<210> 50

<211> 32

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBJ1-6

<220>

<221> иное\_свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "обратным" праймером

<400> 50

nctgtcacag tgagcctgggt cccgttccca aa

32

<210> 51

<211> 26

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBJ2-1

<220>

<221> иное\_свойство

<222> (1)..(1)

<223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "обратным" праймером

<400> 51

ncggtgagcc gtgtccctgg cccgaa

26

<210> 52

<211> 32  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBJ2-2

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "обратным" праймером

<400> 52  
 nccagtagg tcagcctaga gccttctcca aa 32

<210> 53  
 <211> 27  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBJ2-3

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "обратным" праймером

<400> 53  
 nactgtcagc cgggtgcctg ggccaaa 27

<210> 54  
 <211> 23  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBJ2-4

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "обратным" праймером

<400> 54  
 nagagccggg tcccggcgcc gaa 23

<210> 55  
 <211> 23  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBJ2-5

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "обратным" праймером

<400> 55  
 nggagccgcg tgcctggccc gaa 23

<210> 56  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBJ2-6

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "обратным" праймером

<400> 56  
 ngtcagcctg ctgccggccc sгаа 24

<210> 57  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBJ2-7

<220>



<221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой a, c, g, или t; 5 конец модифицированный универсальным "обратным" праймером

<400> 57  
 ngtgagcctg gtgcccggcc cgaа 24

<210> 58  
 <211> 65  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV2

<400> 58  
 сааgсаgааg асggсаtасg агсtсtссg атсtссааt tсасtсtga агатссggtc 60

сасаа 65

<210> 59  
 <211> 65  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV3-1

<400> 59  
 сааgсаgааg асggсаtасg агсtсtссg атсtгсtсас tтааtсtс асаtсаатс 60

ссtgg 65

<210> 60  
 <211> 60  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV4-1

<400> 60  
 сааgсаgааg асggсаtасg агсtсtссg атсtсtтааа ссtсассtа сасgссctgc 60

<210> 61  
 <211> 60  
 <212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV(4-2, 4-3)

<400> 61

саагсагааг асггсатацг агсгсгсгсг атсгсгсгсг ссгсгсгсг саагсгсгсгсг 60

<210> 62

<211> 60

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV5-1

<400> 62

саагсагааг асггсатацг агсгсгсгсг атсгсгсгсг агатгаатгг гсгсгсгсгсгсг 60

<210> 63

<211> 60

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV5-3

<400> 63

саагсагааг асггсатацг агсгсгсгсг атсгсгсгсг агатгаатгг гсгсгсгсгсгсг 60

<210> 64

<211> 60

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV(5-4, 5-5, 5-6, 5-7, 5-8)

<400> 64

саагсагааг асггсатацг агсгсгсгсг атсгсгсгсг агсгсгсгсг гаагсгсгсгсгсг 60

<210> 65

<211> 56

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV6-1

|  |  |    |
|--|--|----|
| <400> 65   |  |    |
| caagcagaag acggcatacg agctctccg atcttcgctc aggctggagt cggctg |  | 56 |
| <210> 66   |  |    |
| <211> 54   |  |    |
| <212> ДНК  |  |    |
| <213> Не природная последовательность                        |  |    |
| <220>  |  |    |
| <223> Искусственная ДНК: TRBV(6-2, 6-3)                      |  |    |
| <400> 66   |  |    |
| caagcagaag acggcatacg agctctccg atctgctggg gttggagtcg gctg   |  | 54 |
| <210> 67   |  |    |
| <211> 55   |  |    |
| <212> ДНК  |  |    |
| <213> Не природная последовательность                        |  |    |
| <220>  |  |    |
| <223> Искусственная ДНК: TRBV6-4                             |  |    |
| <400> 67   |  |    |
| caagcagaag acggcatacg agctctccg atctccctca cgttggcgtc tgctg  |  | 55 |
| <210> 68   |  |    |
| <211> 54   |  |    |
| <212> ДНК  |  |    |
| <213> Не природная последовательность                        |  |    |
| <220>  |  |    |
| <223> Искусственная ДНК: TRBV6-5                             |  |    |
| <400> 68   |  |    |
| caagcagaag acggcatacg agctctccg atctgctcag gctgctgctg gctg   |  | 54 |
| <210> 69   |  |    |
| <211> 55   |  |    |
| <212> ДНК  |  |    |
| <213> Не природная последовательность                        |  |    |
| <220>  |  |    |
| <223> Искусственная ДНК: TRBV6-6                             |  |    |
| <400> 69   |  |    |
| caagcagaag acggcatacg agctctccg atctcgtcga ggctggagt ggctg   |  | 55 |

- <210> 70  
 <211> 56  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность
- <220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV6-7
- <400> 70  
 саагсагааг асггсатацг агсгсгсгсг атсгсгсгсг аагсггггггт сгсгсг 56
- <210> 71  
 <211> 55  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность
- <220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV6-8
- <400> 71  
 саагсагааг асггсатацг агсгсгсгсг атсгсгсгсг ггсгггггггсг ггсгсг 55
- <210> 72  
 <211> 55  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность
- <220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV6-9
- <400> 72  
 саагсагааг асггсатацг агсгсгсгсг атсгсгсгсг ггсгггггггсг агсгсг 55
- <210> 73  
 <211> 58  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность
- <220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV7-1
- <400> 73  
 саагсагааг асггсатацг агсгсгсгсг атсгсгсгсг тгааггтсса гсгсгсгсгсг 58
- <210> 74  
 <211> 57  
 <212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV7-2

<400> 74

саагсагааг асггсатацг агсгтсггсг атсгсактсг гасгатсгсг сгсасас 57

<210> 75

<211> 60

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV7-3

<400> 75

саагсагааг асггсатацг агсгтсггсг атсгсгсгсг тсггагсгсг сгсгсгсгсг 60

<210> 76

<211> 58

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV7-4

<400> 76

саагсагааг асггсатацг агсгтсггсг атсгсгсгсгсг тгагсгсгсг гсгсгсгсг 58

<210> 77

<211> 57

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV7-6

<400> 77

саагсагааг асггсатацг агсгтсггсг атсгсгсгсгсг гасгатсгсг сгсасасг 57

<210> 78

<211> 58

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV7-7

|   |  |    |
|---|--|----|
| <400> 78  |  |    |
| caagcagaag acggcatacg agctcttccg atctccactc tgacgattca gcgcacag   |  | 58 |
| <210> 79  |  |    |
| <211> 58  |  |    |
| <212> ДНК   |  |    |
| <213> Не природная последовательность                             |  |    |
| <220>   |  |    |
| <223> Искусственная ДНК: TRBV7-8                                  |  |    |
| <400> 79  |  |    |
| caagcagaag acggcatacg agctcttccg atctccactc tgaagatcca gcgcacac   |  | 58 |
| <210> 80  |  |    |
| <211> 57  |  |    |
| <212> ДНК   |  |    |
| <213> Не природная последовательность                             |  |    |
| <220>   |  |    |
| <223> Искусственная ДНК: TRBV7-9                                  |  |    |
| <400> 80  |  |    |
| caagcagaag acggcatacg agctcttccg atctcacctt ggagatccag cgcacag    |  | 57 |
| <210> 81  |  |    |
| <211> 62  |  |    |
| <212> ДНК   |  |    |
| <213> Не природная последовательность                             |  |    |
| <220>   |  |    |
| <223> Искусственная ДНК: TRBV9                                    |  |    |
| <400> 81  |  |    |
| caagcagaag acggcatacg agctcttccg atctgcactc tgaactaaac ctgagctctc |  | 60 |
| tg  |  | 62 |
| <210> 82  |  |    |
| <211> 56  |  |    |
| <212> ДНК   |  |    |
| <213> Не природная последовательность                             |  |    |
| <220>   |  |    |
| <223> Искусственная ДНК: TRBV10-1                                 |  |    |
| <400> 82  |  |    |

saagcagaag acggcatacg agctcttccg atctcccctc actctggagt ctgctg 56

<210> 83

<211> 57

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV10-2

<400> 83

saagcagaag acggcatacg agctcttccg atctcccct cactctggag tcagcta 57

<210> 84

<211> 57

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV10-3

<400> 84

saagcagaag acggcatacg agctcttccg atctcctcct cactctggag tccgcta 57

<210> 85

<211> 58

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV(11-1, 11-3)

<400> 85

saagcagaag acggcatacg agctcttccg atctccactc tcaagatcca gcctgcag 58

<210> 86

<211> 60

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV11-2

<400> 86

saagcagaag acggcatacg agctcttccg atctctccac tctcaagatc cagcctgcaa 60

<210> 87

|       |   |    |  |
|-------|---|----|--|
| <211> | 58  |    |  |
| <212> | ДНК   |    |  |
| <213> | Не природная последовательность                                   |    |  |
| <220> |   |    |  |
| <223> | Искусственная ДНК: TRBV(12-3, 12-4, 12-5)                         |    |  |
| <400> | 87  |    |  |
|       | саагсагааг асггсатасг агсгсгсгсг атсгсгсгсг тгаагатсга гсгсгсг    | 58 |  |
| <210> | 88  |    |  |
| <211> | 62  |    |  |
| <212> | ДНК   |    |  |
| <213> | Не природная последовательность                                   |    |  |
| <220> |   |    |  |
| <223> | Искусственная ДНК: TRBV13   |    |  |
| <400> | 88  |    |  |
|       | саагсагааг асггсатасг агсгсгсгсг атсгсгсгсг гаасггаага тгагсгсгсг | 60 |  |
|       | гг  | 62 |  |
| <210> | 89  |    |  |
| <211> | 58  |    |  |
| <212> | ДНК   |    |  |
| <213> | Не природная последовательность                                   |    |  |
| <220> |   |    |  |
| <223> | Искусственная ДНК: TRBV14   |    |  |
| <400> | 89  |    |  |
|       | саагсагааг асггсатасг агсгсгсгсг атсгсгсгсг тгааггсгга гсгсгсг    | 58 |  |
| <210> | 90  |    |  |
| <211> | 62  |    |  |
| <212> | ДНК   |    |  |
| <213> | Не природная последовательность                                   |    |  |
| <220> |   |    |  |
| <223> | Искусственная ДНК: TRBV15   |    |  |
| <400> | 90  |    |  |
|       | саагсагааг асггсатасг агсгсгсгсг атсгсгсгсг тсгаатсга ггагсгсгсга | 60 |  |
|       | са  | 62 |  |
| <210> | 91  |    |  |



- <211> 60  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность
- <220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV16
- <400> 91  
 саагсагааг асггсатацг агсгсгсгсг атсгсгсгсг ссггсгсгсг ссггсгсгсг 60
- <210> 92  
 <211> 58  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность
- <220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV17
- <400> 92  
 саагсагааг асггсатацг агсгсгсгсг атсгсгсгсг сгсгсгсгсг ссатсгсгсг 58
- <210> 93  
 <211> 58  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность
- <220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV18
- <400> 93  
 саагсагааг асггсатацг агсгсгсгсг атсгсгсгсг тгсгсгсгсг гсгсгсгсг 58
- <210> 94  
 <211> 56  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность
- <220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV19
- <400> 94  
 саагсагааг асггсатацг агсгсгсгсг атсгсгсгсг актгсгсгсг сгсгсгсгсг 56
- <210> 95  
 <211> 60  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV20-1

&lt;400&gt; 95

саагсагааг асггсатацг агсгсгсгсг атсгсгсгсг сасгсгсгсг гтгасгсгсг 60

&lt;210&gt; 96

&lt;211&gt; 57

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV23-1

&lt;400&gt; 96

саагсагааг асггсатацг агсгсгсгсг атсгсгсгсг гсгаатсгсг тсгсгсг 57

&lt;210&gt; 97

&lt;211&gt; 58

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV24-1

&lt;400&gt; 97

саагсагааг асггсатацг агсгсгсгсг атсгсгсгсг гсгсгсгсг тсгсгсгсг 58

&lt;210&gt; 98

&lt;211&gt; 55

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV25-1

&lt;400&gt; 98

саагсагааг асггсатацг агсгсгсгсг атсгсгсгсг ссггсгсгсг тсгсгсгсг 55

&lt;210&gt; 99

&lt;211&gt; 55

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV27

&lt;400&gt; 99

саагсасааг асggсатаг агсгсгсг атсгсгсг тсггсгсг гсса 55

<210> 100  
 <211> 57  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV28

<400> 100  
 саагсасааг асggсатаг агсгсгсг атсгсгсг гатсггсг тсгсса 57

<210> 101  
 <211> 65  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV29-1

<400> 101  
 саагсасааг асggсатаг агсгсгсг атсгсгсг тсгсгсгсг гсгсгсгсгсг 60

сааса 65

<210> 102  
 <211> 62  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV30

<400> 102  
 саагсасааг асggсатаг агсгсгсг атсгсгсг тсгсгсгсг гсгсгсгсгсг 60

гс 62

<210> 103  
 <211> 60  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBJ1-1

<400> 103

aatgatacgg cgaccaccga gatctttacc tacaactgtg agtctggtgc cttgtccaaa 60

<210> 104  
 <211> 58  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBJ1-3

<400> 104  
 aatgatacgg cgaccaccga gatctaccta саасagtгag ссаactccc tctccaaa 58

<210> 105  
 <211> 56  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBJ1-4

<400> 105  
 aatgatacgg cgaccaccga gatctccaag асаgаgаgct gggttccact gссaaa 56

<210> 106  
 <211> 56  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBJ1-6

<400> 106  
 aatgatacgg cgaccaccga gatctctgtc асаgtгagcc tggтcccgтt cссaaa 56

<210> 107  
 <211> 50  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBJ2-1

<400> 107  
 aatgatacgg cgaccaccga gatctcggtg агссгггtcc ctggcccgaа 50

<210> 108

- <211> 56  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность
- <220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBJ2-2
- <400> 108  
 aatgatacgg cgaccaccga gatctccagt acggtcagcc tagagccttc tccaaa 56
- <210> 109  
 <211> 51  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность
- <220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBJ2-3
- <400> 109  
 aatgatacgg cgaccaccga gatctactgt cagccgggtg cctgggcca a 51
- <210> 110  
 <211> 47  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность
- <220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBJ2-4
- <400> 110  
 aatgatacgg cgaccaccga gatctagagc cgggtcccgg cgccgaa 47
- <210> 111  
 <211> 47  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность
- <220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBJ2-5
- <400> 111  
 aatgatacgg cgaccaccga gatctggagc cgcgtgcctg gcccgaa 47
- <210> 112  
 <211> 48  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBJ2-6

&lt;400&gt; 112

aatgatacgg cgaccaccga gatctgtcag cctgctgccg gccccgaa 48

&lt;210&gt; 113

&lt;211&gt; 48

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBJ2-7

&lt;400&gt; 113

aatgatacgg cgaccaccga gatctgtgag cctggtgccg gccccgaa 48

&lt;210&gt; 114

&lt;211&gt; 284

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV1\*01

&lt;400&gt; 114

gatactgga ttaccsagac assaaaatac ctggtcacag caatggggag taaaaggaca 60

atgaaacgtg agcatctggg acatgattct atgtattggt acagacagaa agctaagaaa 120

tcctggagt tcatgttta ctacaactgt aaggaattca ttgaaaaca gactgtgcca 180

aatcacttca cacctgaatg ccctgacagc tctcgcttat accttcatgt ggtcgcactg 240

cagcaagaag actcagctgc gtatctctgc accagcagcc aaga 284

&lt;210&gt; 115

&lt;211&gt; 290

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV2\*01

&lt;400&gt; 115

gaacctgaag tcaccsagac tcccagccat caggtcacac agatgggaca ggaagtgatc 60

ttgcgctgtg tccccatctc taatcactta tacttctatt ggtacagaca aatcttgggg 120

cagaaagtcg agtttctggt ttcctttat aataatgaaa ttcagagaa gtctgaaata 180  
 ttcgatgac aattctcagt tgaaggcct gatggatcaa atttactct gaagatccgg 240  
 tccacaaagc tggaggactc agccatgtac ttctgtgcca gcagtgaagc 290

<210> 116  
 <211> 288  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV2\*03

<400> 116  
 gaacctgaag tcaccagac tcccagccat caggtcacac agatgggaca ggaagtgatc 60  
 ttgcgctgtg tcccatctc taatcactta tacttctatt ggtacagaca aatcttgggg 120  
 cagaaagtcg agtttctggt ttcctttat aataatgaaa ttcagagaa gtctgaaata 180  
 ttcgatgac aattctcagt tgagaggcct gatggatcaa atttactct gaagatccgg 240  
 tccacaaagc tggaggactc agccatgtac ttctgtgcca gcagtga 288

<210> 117  
 <211> 287  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV3-1\*01

<400> 117  
 gacacagctg tttccagac tccaaaatac ctggtcacac agatgggaaa cgacaagtcc 60  
 attaaatgtg aacaaaatct gggccatgat actatgtatt ggtataaaca ggactctaag 120  
 aaatttctga agataatggt tagctacaat aataaggagc tcattataaa tgaaacagtt 180  
 ccaaatcgtc tctcacctaa atctccagac aaagctcact taaatctca catcaattcc 240  
 ctggagcttg gtgactctgc tgtgtatttc tgtgccagca gccaaga 287

<210> 118  
 <211> 279  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV3-1\*02

&lt;400&gt; 118

gacacagctg ttccagac tccaaaatac ctggtcacac agatgggaaa cgacaagtc 60

attaaatgtg aacaaaatct gggccatgat actatgtatt ggtataaaca ggactctaag 120

aaatttctga agataatgtt tagctacaat aacaaggaga tcattataaa tgaacagtt 180

ccaatcgat tctcacctaa atctccagac aaagctaaat taaatctca catcaattcc 240

ctggagcttg gtgactctgc tgtgtatttc tgtgccagc 279

&lt;210&gt; 119

&lt;211&gt; 287

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV3-2\*01

&lt;400&gt; 119

gacacagccg ttccagac tccaaaatac ctggtcacac agatgggaaa aaaggagtct 60

cttaaagag aacaaaatct gggccataat gctatgtatt ggtataaaca ggactctaag 120

aaatttctga agacaatgtt tatctacagt aacaaggagc caattttaa tgaacagtt 180

ccaatcgct tctcacctga ctctccagac aaagctcatt taaatctca catcaattcc 240

ctggagcttg gtgactctgc tgtgtatttc tgtgccagca gccaaaga 287

&lt;210&gt; 120

&lt;211&gt; 287

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV3-2\*02

&lt;400&gt; 120

gacacagccg ttccagac tccaaaatac ctggtcacac agatgggaaa aaaggagtct 60

cttaaagag aacaaaatct gggccataat gctatgtatt ggtataaaca ggactctaag 120

aaatttctga agacaatgtt tatctacagt aacaaggagc caattttaa tgaacagtt 180

ccaatcgct tctcacctga ctctccagac aaagttcatt taaatctca catcaattcc 240



ctggagcttg gtgactctgc tgtgtatttc tgtgccagca gccaaga 287

<210> 121  
 <211> 285  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV3-2\*03

<400> 121  
 gacacagccg ttccscagac tccaaaatc ctggtcacac agacgggaaa aaaggagtct 60  
 cttaaatgag aacaaaatct gggccataat gctatgtatt ggtataaaca ggactctaag 120  
 aaatttctga agacaatggt tatctacagt aacaaggagc caattttaa tgaacagtt 180  
 ccaaatcgtct tctcacctga ctctccagac aaagttcatt taaatctca catcaattcc 240  
 ctggagcttg gtgactctgc tgtgtatttc tgtgccagca gcca 285

<210> 122  
 <211> 287  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV4-1\*01

<400> 122  
 gacactgaag ttaccscagac accaaaacac ctggtcattg gaatgacaaa taagaagtct 60  
 ttgaaatgtg aacaacatat ggggcacagg gctatgtatt ggtacaagca gaaagctaag 120  
 aagccaccgg agctcatggt tgtctacagc tatgagaaac tctctataaa tgaagtgtg 180  
 ccaagtcgtct tctcacctga atgccccaac agctctctct taaaccttca cctacacgcc 240  
 ctgcagccag aagactcagc cctgtatctc tgcgccagca gccaaga 287

<210> 123  
 <211> 258  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV4-1\*02

<400> 123

cacctgggtca tgggaatgac aaataagaag tctttgaaat gtgaacaaca tatggggcac 60  
 agggcaatgt attggtacaa gcagaaagct aagaagccac cggagctcat gttgtctac 120  
 agctatgaga aactctctat aaatgaaagt gtgccaagtc gcttctcacc tgaatcccc 180  
 aacagctctc tcttaaacct tcacctacac gcctgcagc cagaagactc agcctgtat 240  
 ctctgcgcca gcagccaa 258

<210> 124  
 <211> 287  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV4-2\*01

<400> 124  
 gaaacggggag ttacgcagac accaagacac ctggatcatgg gaatgacaaa taagaagtct 60  
 ttgaaatgtg aacaacatct ggggcataac gctatgtatt ggtacaagca aagtgctaag 120  
 aagccactgg agctcatgtt tgtctacaac tftaaagaac agactgaaaa caacagtgtg 180  
 ccaagtcgct tctcaactga atgccccaac agctctcact tattccttca cctacacacc 240  
 ctgcagccag aagactcggc cctgtatctc tgtgccagca gccaaga 287

<210> 125  
 <211> 282  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV4-2\*02

<400> 125  
 gaaacggggag ttacgcagac accaagacac ctggatcatgg gaatgacaaa taagaagtct 60  
 ttgaaatgtg aacaacatct ggggcataac gctatgtatt ggtacaagca aagtgctaag 120  
 aagccactgg agctcatgtt tgtctacaac tftaaagaac agactgaaaa caacagtgtg 180  
 ccaagtcgct tctcaactga atgccccaac agctctcact tatgccttca cctacacacc 240  
 ctgcagccag aagactcggc cctgtatctc tgtgccagca cc 282

<210> 126

<211> 287  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV4-3\*01

<400> 126  
 gaaacgggag ttacgcagac accaagacac ctggcatgg gaatgacaaa taagaagtct 60  
 ttgaaatgtg aacaacatct gggtcataac gctatgtatt ggtacaagca aagtgctaag 120  
 aagccactgg agctcatgtt tgtctacagt cttgaagaac gggttgaaaa caacagtgtg 180  
 ccaagtcgct tctcacctga atgccccaac agctctcact tattccttca cctacacacc 240  
 ctgcagccag aagactcggc cctgtatctc tgcgccagca gccaaga 287

<210> 127  
 <211> 282  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV4-3\*02

<400> 127  
 gaaacgggag ttacgcagac accaagacac ctggcatgg gaatgacaaa taagaagtct 60  
 ttgaaatgtg aacaacatct gggtcataac gctatgtatt ggtacaagca aagtgctaag 120  
 aagccactgg agctcatgtt tgtctacagt cttgaagaac gggttgaaaa caacagtgtg 180  
 ccaagtcgct tctcacctga atgccccaac agctctcact tatccttca cctacacacc 240  
 ctgcagccag aagactcggc cctgtatctc tgcgccagca gc 282

<210> 128  
 <211> 282  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV4-3\*03

<400> 128  
 gaaacgggag ttacgcagac accaagacac ctggcatgg gaatgacaaa taagaagtct 60  
 ttgaaatgtg aacaacatct gggtcataac gctatgtatt ggtacaagca aagtgctaag 120

aagccactgg agctcatgtt tgtctacagt ctggaagaac gtgtgaaaa caacagtgtg 180  
 ccaagtcgct tctcacctga atgccccaac agctctcact tattcctca cctacacacc 240  
 ctgcagccag aagactcggc cctgtatctc tgcgccagca gc 282

<210> 129  
 <211> 231  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV4-3\*04

<400> 129  
 aagaagtctt tgaaatgtga acaacatctg gggcataacg ctatgtattg gtacaagcaa 60  
 agtgctaaga agccactgga gctcatgttt gtctacagtc ttgaagaacg ggttgaaaac 120  
 aacagtgtgc caagtcgctt ctcacctgaa tgccccaaaca gctctcactt attccttcac 180  
 ctacacaccc tgcagccaga agactcggcc ctgtatctct gcgccagcag c 231

<210> 130  
 <211> 286  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV5-1\*01

<400> 130  
 aaggctggag tcaactcaaac tccaagatat ctgatcaaaa cgagaggaca gcaagtgaca 60  
 ctgagctgct ccctatctc tgggcatagg agtgtatcct ggtaccaaca gaccccagga 120  
 cagggccttc agttcctctt tgaatacttc agtgagacac agagaaaca aggaaacttc 180  
 cctggtcgat tctcagggcg ccagttctct aactctcgct ctgagatgaa tgtgagcacc 240  
 ttggagctgg gggactcggc cctttatctt tgcgccagca gcttgg 286

<210> 131  
 <211> 285  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV5-1\*02

<400> 131  
 agggctgggg tcaactcaaac tccaagacat ctgatcaaaa cgagaggaca gcaagtgaca 60  
 ctgggctgct cccctatctc tgggcatagg agtgtatcct ggtaccaaca gaccctagga 120  
 cagggecttc agttcctctt tgaatacttc agtgagacac agagaaaca aggaaacttc 180  
 ctggctgat tctcagggcg ccagttctct aactctcgct ctgagatgaa tgtgagcacc 240  
 ttggagctgg gggactcggc cctttatctt tgcgccagcg cttgc 285

<210> 132  
 <211> 286  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV5-3\*01

<400> 132  
 gaggctggag tcacccaaag tcccacacac ctgatcaaaa cgagaggaca gcaagtgact 60  
 ctgagatgct ctctatctc tgggcacagc agtgtgtcct ggtaccaaca ggccccgggt 120  
 caggggcccc agtttatctt tgaatatgct aatgagtaa ggagatcaga aggaaacttc 180  
 cctaactgat tctcagggcg ccagttccat gactgttgct ctgagatgaa tgtgagtgcc 240  
 ttggagctgg gggactcggc cctgtatctc tgtgccagaa gcttgg 286

<210> 133  
 <211> 286  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV5-3\*02

<400> 133  
 gaggctggag tcacccaaag tcccacacac ctgatcaaaa cgagaggaca gcaagtgact 60  
 ctgagatgct ctctatctc tgggcacagc agtgtgtcct ggtaccaaca ggccccgggt 120  
 caggggcccc agtttatctt tgaatatgct aatgagtaa ggagatcaga aggaaacttc 180  
 cctaactgat tctcagggcg ccagttccat gactattgct ctgagatgaa tgtgagtgcc 240  
 ttggagctgg gggactcggc cctgtatctc tgtgccagaa gcttgg 286

<210> 134  
 <211> 286  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV5-4\*01

<400> 134  
 gagactggag tcaccsaag tccsacacac ctgatcaaaa cgagaggaca gcaagtgact 60  
 ctgagatgct ctctcagtc tgggcacaac actgtgtcct ggtaccaaca ggcctgggt 120  
 caggggcccc agtttatctt tcagtattat agggaggaag agaatggcag aggaaacttc 180  
 cctcctagat tctcaggtct ccagttccct aattatagct ctgagctgaa tgtgaacgcc 240  
 ttggagctgg acgactcggc cctgtatctc tgtgccagca gcttgg 286

<210> 135  
 <211> 282  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV5-4\*02

<400> 135  
 gagactggag tcaccsaag tccsacacac ctgatcaaaa cgagaggaca gcaagtgact 60  
 ctgagatgct ctctcagtc tgggcacaac actgtgtcct ggtaccaaca ggcctgggt 120  
 caggggcccc agtttatctt tcagtattat agggaggaag agaatggcag aggaaacttc 180  
 cctcctagat tctcaggtct ccagttccct aattataact ctgagctgaa tgtgaacgcc 240  
 ttggagctgg acgactcggc cctgtatctc tgtgccagca gc 282

<210> 136  
 <211> 234  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV5-4\*03

<400> 136  
 cagcaagtga cactgagatg ctcttctcag tctgggcaca aactgtgtc ctggtacca 60

caggccctgg gtcaggggcc ccagtttate ttccagtatt atagggagga agagaatggc 120  
 agaggaaact tcctcctag attctcaggt ctccagtcc ctaattatag ctctgagctg 180  
 aatgtgaacg ccttgagct ggacgactcg gccctgtate tctgtgccag cagc 234

<210> 137  
 <211> 192  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV5-4\*04

<400> 137  
 actgtgtcct ggtaccaaca gccctgggt caggggcccc agtttatctt tcagtattat 60  
 aggaggaag agaatggcag aggaaactcc cctcctagat tctcaggtct ccagttccct 120  
 aattatagct ctgagctgaa tgtgaacgcc ttggagctgg acgactcggc cctgtatctc 180  
 tgtgccagca gc 192

<210> 138  
 <211> 286  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV5-5\*01

<400> 138  
 gagctggag tcacccaag tccacacac ctgatcaaaa cgagaggaca gcaagtgact 60  
 ctgagatgct ctctatctc tgggcacaag agtgtgtcct ggtaccaaca ggtcctgggt 120  
 caggggcccc agtttatctt tcagtattat gagaagaag agagaggaag aggaaacttc 180  
 cctgatcgat tctcagctcg ccagttccct aactatagct ctgagctgaa tgtgaacgcc 240  
 ttgtgtctgg gggactcggc cctgtatctc tgtgccagca gcttgg 286

<210> 139  
 <211> 282  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV5-5\*02

<400> 139  
gacgctggag tcacccaag tcccacacac ctgatcaaaa cgagaggaca gcacgtgact 60  
ctgagatgct ctctatctc tgggcacaag agtgtgtcct ggtaccaaca ggtcctgggt 120  
caggggcccc agtttatctt tcagtattat gagaagaag agagaggaag aggaaacttc 180  
cctgatcgat tctcagctcg ccagttccct aactatagct ctgagctgaa tgtgaacgcc 240  
ttgttgctgg gggactcggc cctgtatctc tgtgccagca gc 282

<210> 140  
<211> 282  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: TRBV5-5\*03

<400> 140  
gacgctggag tcacccaag tcccacacac ctgatcaaaa cgagaggaca gcaagtgact 60  
ctgagatgct ctctatctc tgagcacaag agtgtgtcct ggtaccaaca ggtcctgggt 120  
caggggcccc agtttatctt tcagtattat gagaagaag agagaggaag aggaaacttc 180  
cctgatcgat tctcagctcg ccagttccct aactatagct ctgagctgaa tgtgaacgcc 240  
ttgttgctgg gggactcggc cctgtatctc tgtgccagca gc 282

<210> 141  
<211> 286  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: TRBV5-6\*01

<400> 141  
gacgctggag tcacccaag tcccacacac ctgatcaaaa cgagaggaca gcaagtgact 60  
ctgagatgct ctctaagtc tgggcatgac actgtgtcct ggtaccaaca ggcctgggt 120  
caggggcccc agtttatctt tcagtattat gaggaggaag agagacagag aggcaacttc 180  
cctgatcgat tctcaggtca ccagttccct aactatagct ctgagctgaa tgtgaacgcc 240  
ttgttgctgg gggactcggc cctctatctc tgtgccagca gcttgg 286



<210> 142  
 <211> 286  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV5-7\*01

<400> 142  
 gacgctggag tcacccaag tccsacacac ctgatcaaaa cgagaggaca gcacgtgact 60  
 ctgagatgct ctctatctc tgggcacacc agtgtgtcct cgtaccaaca ggcctgggt 120  
 caggggcccc agttatctt tcagtattat gagaagaag agagaggaag aggaaactc 180  
 cctgatcaat tctcaggtca ccagttccct aactatagct ctgagctgaa tgtgaacgcc 240  
 ttgtgctag gggactcggc cctctatctc tgtgccagca gcttgg 286

<210> 143  
 <211> 286  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV5-8\*01

<400> 143  
 gaggctggag tcasacaag tccsacacac ctgatcaaaa cgagaggaca gcaagcgact 60  
 ctgagatgct ctctatctc tgggcacacc agtgtgtact ggtaccaaca ggcctgggt 120  
 ctgggcctcc agttcctcct ttggtatgac gagggtgaag agagaaacag aggaaactc 180  
 cctcctagat ttcaggtcg ccagttccct aattatagct ctgagctgaa tgtgaacgcc 240  
 ttggagctgg aggactcggc cctgtatctc tgtgccagca gcttgg 286

<210> 144  
 <211> 238  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV5-8\*02

<400> 144  
 aggacagcaa gcgactctga gatgctctcc tatctctggg cacaccagtg tgtactggta 60

ccaacaggcc ctgggtctgg gcctccagct cctccttgg tatgacgagg gtgaagagag 120  
 aaacagagga aacttcctc ctagatttc aggtgccag ttcctaatt atagctctga 180  
 gctgaatgtg aacgccttg agctggagga ctggcctg tatctctgtg ccagcagc 238

<210> 145  
 <211> 287  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV6-1\*01

<400> 145  
 aatgctggtg tcactcagac cccaattc caggtcctga agacaggaca gagcatgaca 60  
 ctgcagtgtg cccaggatat gaaccataac tccatgtact ggtatcgaca agaccaggc 120  
 atgggactga ggctgattt ttactcagct tctgaggta ccaactgaca aggagaagtc 180  
 cccaatggct acaatgtctc cagattaac aaacgggagt tctcgtcag gctggagtcg 240  
 gctgctcct cccagacatc tgtgtactt tgtgccagca gtgaagc 287

<210> 146  
 <211> 287  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV6-2\*01

<400> 146  
 aatgctggtg tcactcagac cccaattc cgggtcctga agacaggaca gagcatgaca 60  
 ctgctgtgtg cccaggatat gaaccatgaa tacatgtact ggtatcgaca agaccaggc 120  
 atggggctga ggctgattc ttactcagtt ggtgaggta caactgcaa aggagagtc 180  
 cctgatggct acaatgtctc cagattaac aaacagaatt tctgctggg gttggagtcg 240  
 gctgctcct cccaacatc tgtgtactt tgtgccagca gttactc 287

<210> 147  
 <211> 287  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV6-3\*01

&lt;400&gt; 147

aatgctggtg tctactcagac cccaaaattc cgggtcctga agacaggaca gagcatgaca 60

ctgctgtgtg cccaggatat gaaccatgaa tacatgtact ggtatcgaca agaccaggc 120

atggggctga ggctgattca ttactcagtt ggtgagggtg caactgcaa aggagaggtc 180

cctgatggct acaatgtctc cagattaaaa aaacagaatt tctgctggg gttggagtcg 240

gctgctccct cccaacatc tgtgtacttc tgtgccagca gttactc 287

&lt;210&gt; 148

&lt;211&gt; 287

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV6-4\*01

&lt;400&gt; 148

attgctggga tcaccaggc ассаасатсt саgатсctgg саgсаggасg gсgсаtgаса 60

ctgagatgta cccaggatat gagacataat gccatgtact ggtatagaca agatctagga 120

ctggggctaa ggctcatcca ttattcaaat actgcaggta ccaactggcaa aggagaagtc 180

cctgatggtt atagtgtctc саgаgсааас асаgаtgаtt tccccctсac gttggcgtct 240

gctgtacctc ctсagасатс tgtgtacttc tgtgccagca gtgactc 287

&lt;210&gt; 149

&lt;211&gt; 287

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV6-4\*02

&lt;400&gt; 149

actgctggga tcaccaggc ассаасатсt саgатсctgg саgсаggасg gаgсаtgаса 60

ctgagatgta cccaggatat gagacataat gccatgtact ggtatagaca agatctagga 120

ctggggctaa ggctcatcca ttattcaaat actgcaggta ccaactggcaa aggagaagtc 180

cctgatggtt atagtgtctc саgаgсааас асаgаtgаtt tccccctсac gttggcgtct 240

gctgtaccct ctcagacatc tgtgtacttc tgtgccagca gtgactc 287

<210> 150  
 <211> 287  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV6-5\*01

<400> 150  
 aatgctgggtg tcactcagac cccaattc caggctctga agacaggaca gagcatgaca 60  
 ctgcagtgtg cccaggatat gaaccatgaa tacatgtcct ggtatcgaca agaccaggc 120  
 atggggctga ggctgattca ttactcagtt ggtgctggta tcactgacca aggagaagtc 180  
 cccaatggct acaatgtctc cagatcaacc acagaggatt tcccgtcag gctgctgtcg 240  
 gctgctccct cccagacatc tgtgtacttc tgtgccagca gttactc 287

<210> 151  
 <211> 287  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV6-6\*01

<400> 151  
 aatgctgggtg tcactcagac cccaattc cgcctcctga agataggaca gagcatgaca 60  
 ctgcagtgtg cccaggatat gaaccataac tacatgtact ggtatcgaca agaccaggc 120  
 atggggctga agctgattta ttattcagtt ggtgctggta tcactgataa aggagaagtc 180  
 ccgaatggct acaacgtctc cagatcaacc acagaggatt tcccgtcag gctggagttg 240  
 gctgctccct cccagacatc tgtgtacttc tgtgccagca gttactc 287

<210> 152  
 <211> 282  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV6-6\*02

<400> 152

aatgctggtg tcaactcagac cccaaaattc cgcacacctga agataggaca gagcatgaca 60  
 ctgcagtgtg cccaggatat gaaccataac tacatgtact ggtatcgaca agaccaggc 120  
 atggggctga agctgattta ttattcagtt ggtgctggta tcaactgaca aggagaagtc 180  
 ccgaatggct acaacgtctc cagatcaacc acagaggatt tcccgtcag gctggagttg 240  
 gctgctcct cccagacatc tgtgtacttc tgtgccagca gt 282

<210> 153  
 <211> 282  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV6-6\*03

<400> 153  
 aatgctggtg tcaactcagac cccaaaattc cgcacacctga agataggaca gagcatgaca 60  
 ctgcagtgtg cccaggatat gaaccataac tacatgtact ggtatcgaca agaccaggc 120  
 atggggctga agctgattta ttattcagtt ggtgctggta tcaactgataa aggagaagtc 180  
 ccgaatggct acaacgtctc cagatcaacc acagaggatt tcccgtcag gctggagttg 240  
 gctgctcct cccagacatc tgtgtacttc tgtgccagca gt 282

<210> 154  
 <211> 285  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV6-6\*04

<400> 154  
 aatgctggtg tcaactcagac cccaaaattc cgcacacctga agataggaca gagcatgaca 60  
 ctgcagtgtg cccaggatat gaaccatgaa tacatgtact ggtatcgaca agaccaggc 120  
 atggggctga agctgattta ttattcagtt ggtgctggta tcaactgataa aggagaagtc 180  
 ccgaatggct acaatgtctc cagatcaacc acagaggatt tcccgtcag gctggagttg 240  
 gctgctcct cccagacatc tgtgtacttc tgtgccagca gtcga 285

<210> 155

<211> 282  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV6-6\*05

<400> 155  
 aatgctggtg tcactcagac cccaattc cgcctctga agataggaca gagcatgaca 60  
 ctgcagtgtg cccaggatat gaaccataac tacatgtact ggtatcgaca agaccaggc 120  
 atggggctga agctgattta ttattcagtt ggtgctggta tcactgacaaggagaagtc 180  
 ccgaatggt acaacgtctc cagatcaacc acagaggatt tcccgtcag gctggagttg 240  
 gctgctgcct cccagacatc tgtgtacttc tgtgccagca gc 282

<210> 156  
 <211> 287  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV6-7\*01

<400> 156  
 aatgctggtg tcactcagac cccaattc cagctctga agacaggaca gagcatgact 60  
 ctgctgtgtg cccaggatat gaaccatgaa tacatgtatc ggtatcgaca agaccaggc 120  
 aaggggctga ggctgattta ctactcagtt gctgctgctc tcactgacaaggagaagtt 180  
 cccaatggt acaatgtctc cagatcaaac acagaggatt tccccctcaa gctggagtca 240  
 gctgctccct ctcagacttc tgttacttc tgtgccagca gttactc 287

<210> 157  
 <211> 284  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV6-8\*01

<400> 157  
 aatgctggtg tcactcagac cccaattc cacatctga agacaggaca gagcatgaca 60  
 ctgcagtgtg cccaggatat gaaccatgga tacatgtcct ggtatcgaca agaccaggc 120

atggggctga gactgattta ctactcagct gctgctggta ctactgacaa agaagtcccc 180  
aatggctaca atgtctctag attaaacaca gaggatttcc cactcaggct ggtgtcggct 240  
gtccctccc agacatctgt gtacttgtgt gccagcagtt actc 284

<210> 158  
<211> 287  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: TRBV6-9\*01

<400> 158  
aatgctggtg tcactcagac cccaattc cacatctga agacaggaca gagcatgaca 60  
ctgcagtgtg cccaggatat gaaccatgga tacttgcct ggtatcgaca agaccaggc 120  
atggggctga ggcgcattca ttactcagtt gctgctggta tcactgacaa aggagaagtc 180  
cccgatggct acaatgtatc sagatcaaac acagaggatt tcccgtcag gctggagtca 240  
gctgtcctt cccagacatc tgtatacttc tgtgccagca gttattc 287

<210> 159  
<211> 290  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: TRBV7-1\*01

<400> 159  
ggtgctggag tctcccagtc cctgagacac aaggtagcaa agaagggaaa ggatgtagct 60  
ctcagatatg atccaattc aggtcataat gcccttatt ggtaccgaca gacccctgggg 120  
cagggcctgg agtttccaat ttacttcaa ggcaaggatg cagcagacaa atcggggctt 180  
ccccgtgatc ggttctctgc acagaggtct gagggatcca tctccactct gaagtccag 240  
cgcacacagc agggggactt ggctgtgtat ctctgtgcca gcagctcagc 290

<210> 160  
<211> 290  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV7-2\*01

&lt;400&gt; 160

ggagctggag tctcccagtc ccccagtaac aaggtcacag agaagggaaa ggatgtagag 60  
ctcaggtgtg atccaatttc aggtcatact gccctttact ggtaccgaca gagcctgggg 120  
cagggcctgg agtttttaat ttacttcaa ggcaacagtg caccagacaa atcagggctg 180  
cccagtgatc gcttctctgc agagaggact ggggatccg tctccactct gacgatccag 240  
cgcacacagc aggaggactc ggccgtgtat ctctgtgcca gcagcttagc 290

&lt;210&gt; 161

&lt;211&gt; 290

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV7-2\*02

&lt;400&gt; 161

ggagctggag tctcccagtc ccccagtaac aaggtcacag agaagggaaa ggatgtagag 60  
ctcaggtgtg atccaatttc aggtcatact gccctttact ggtaccgaca gagcctgggg 120  
cagggcctgg agtttttaat ttacttcaa ggcaacagtg caccagacaa atcagggctg 180  
cccagtgatc gcttctctgc agagaggact ggggaatccg tctccactct gacgatccag 240  
cgcacacagc aggaggactc ggccgtgtat ctctgtgcca gcagcttagc 290

&lt;210&gt; 162

&lt;211&gt; 290

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV7-2\*03

&lt;400&gt; 162

ggagctggag tctcccagtc ccccagtaac aaggtcacag agaagggaaa ggatgtagag 60  
ctcaggtgtg atccaatttc aggtcatact gccctttact ggtaccgaca gagcctgggg 120  
cagggcctgg agtttttaat ttacttcaa ggcaacagtg caccagacaa atcagggctg 180  
cccagtgatc gcttctctgc agagaggact ggggaatccg tctccactct gacgatccag 240



cgcacacagc aggaggactc ggccgtgtat ctctgtacca gcagcttagc 290

<210> 163  
 <211> 288  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV7-2\*04

<400> 163  
 ggagctggag ttcccagtc ccccagtaac aaggtcacag agaagggaag ggatgtagag 60  
 ctcaggtgtg atccaattc aggtcatact gccctttact ggtaccgaca ggcctggggg 120  
 cagggcctgg agttttaat ttacttcaa ggcaacagtg caccagacaa atcagggctg 180  
 cccagtgatc gtttctctgc agagaggact gggggatccg tctcactct gacgatccag 240  
 cgcacacagc aggaggactc ggccgtgtat ctctgtcca gcagctta 288

<210> 164  
 <211> 290  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV7-3\*01

<400> 164  
 ggtgctggag tctccagac ccccagtaac aaggtcacag agaagggaag atatgtagag 60  
 ctcaggtgtg atccaattc aggtcatact gccctttact ggtaccgaca aagcctggggg 120  
 cagggccag agtttctaatt ttacttcaa ggcacgggtg cggcagatga ctcagggctg 180  
 cccaacgatc ggttctttgc agtcaggcct gagggatccg tctctactct gaagatccag 240  
 cgcacagagc ggggggactc agccgtgtat ctctgtcca gcagcttaac 290

<210> 165  
 <211> 290  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV7-3\*02

<400> 165

ggtgctggag tctcccagac ccccagtaac aaggtcacag agaagggaaa agatgtagag 60  
 ctcaggtgtg atccaatttc aggtcatact gccctttact ggtaccgaca aagcctgggg 120  
 cagggccag agtttctaata ttacttccaa ggcacgggtg cggcagatga ctcagggtg 180  
 cccaaagatc ggttctttgc agtcaggcct gagggatccg tctctactct gaagatccag 240  
 cgcacagagc aggggggactc agccgtgtat ctccgtgcca gcagcttaac 290

<210> 166  
 <211> 288  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV7-3\*03

<400> 166  
 ggtgctggag tctcccagac ccccagtaac aaggtcacag agaagggaaa agatgtagag 60  
 ctcaggtgtg atccaatttc aggtcatact gccctttact ggtaccgaca aagcctgggg 120  
 cagggccag agtttctaata ttacttccaa ggcacgggtg cggcagatga ctcagggtg 180  
 cccaaagatc ggttctttgc agtcaggcct gagggatccg tctctactct gaagatccag 240  
 cgcacagagc aggggggactc agccgcgtat ctccgtgcca gcagctta 288

<210> 167  
 <211> 285  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV7-3\*04

<400> 167  
 ggtgctggag tctcccagac ccccagtaac aaggtcacag agaagggaaa atatgtagag 60  
 ctcaggtgtg atccaatttc aggtcatact gccctttact ggtaccgaca aagcctgggg 120  
 cagggccag agtttctaata ttacttccaa ggcacgggtg cggcagatga ctcagggtg 180  
 cccaacgatc ggttctttgc agtcaggcct gagggatccg tctctactct gaagatccag 240  
 cgcacagagc ggggggactc tgccgtgtat ctctgtgcca gcagc 285

<210> 168

<211> 231  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV7-3\*05  
  
 <400> 168  
 tgggagctca ggtgtgatcc aatttcaggt catactgccc ttactggta ccgacaaagc 60  
 ctggggcagg gccagagct tctaatttac ttccaaggca cgggtgcggc agatgactca 120  
 gggctgcca acgatcgggt ctttgcatc aggcctgagg gatccgtctc tactctgaag 180  
 atccagcgca cagagcgggg ggactcagcc gtgtatctct gtgccagcag c 231  
  
 <210> 169  
 <211> 290  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV7-4\*01  
  
 <400> 169  
 ggtgctggag tctccagtc cccaaggtac aaagtcgcaa agaggggacg ggatgtagct 60  
 ctcaggtgtg attcaattc gggtcagtga accctttatt ggtaccgaca gaccctgggg 120  
 cagggctcag aggttctgac ttactcccag agtcatgctc aacgagacaa atcagggcgg 180  
 cccagtggtc ggttctctgc agagaggcct gagagatccg tctccactct gaagatccag 240  
 cgcacagagc aggggggactc agctgtgtat ctctgtgcca gcagcttagc 290  
  
 <210> 170  
 <211> 288  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV7-5\*01  
  
 <400> 170  
 ggtgctggag tctccagtc cccaaggtac gaagtcacac agaggggaca ggatgtagct 60  
 cccaggtgtg atccaattc gggtcaggta accctttatt ggtaccgaca gaccctgggg 120  
 cagggccaag agtttctgac ttcctccag gatgaaactc aacaagataa atcagggctg 180

ctcagtgatc aattctccac agagaggtct gaggatcttt ctccacctga agatccagcg 240

cacagagcaa gggcgactcg gctgtgtatc tctgtgccag aagcttag 288

<210> 171

<211> 289

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV7-5\*02

<400> 171

ggtgctggag tctcccagtc cccaaggtac gaagtcacac agagggggaca ggatgtagct 60

cccaggtgtg atccaatttc gggtcaggta accctttatt ggtaccgaca gaccctgggg 120

cagggccaag agtttctgac ttccttcag gatgaaactc aacaagataa atcagggctg 180

ctcagtgatc aattctccac agagaggtct gaggatcttt ctccacctga agatccagcg 240

cacagagcaa gggcgactcg gctgtgtatc tctgtgtcag aagcttagc 289

<210> 172

<211> 290

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV7-6\*01

<400> 172

ggtgctggag tctcccagtc tcccaggtac aaagtcacaa agagggggaca ggatgtagct 60

ctcaggtgtg atccaatttc gggtcagtga tcctttatt ggtaccgaca ggcctgggg 120

cagggcccag agtttctgac ttacttcaat tatgaagccc aacaagacaa atcagggctg 180

cccaatgac ggttctctgc agagaggcct gagggatcca tctccactct gacgatccag 240

cgcacagagc agcgggactc ggccatgat cgctgtgccca gcagcttagc 290

<210> 173

<211> 285

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV7-6\*02

<400> 173  
 ggtgctggag tctcccagtc tcccaggtac aaagtcacaa agaggggaca ggatgtagct 60  
 ctcaggtgtg atccaatctc gggatcatgta tccctttatt ggtaccgaca ggccttgggg 120  
 cagggccag agtttctgac ttacttcaat tatgaagccc aacaagacaa atcagggtg 180  
 cccaatgac ggttctctgc agagaggcct gagggatcca tctccactct gacgatccag 240  
 cgcacagagc agcgggactc ggccatgtat cgcttgcca gcagc 285

<210> 174  
 <211> 290  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV7-7\*01

<400> 174  
 ggtgctggag tctcccagtc tcccaggtac aaagtcacaa agaggggaca ggatgtaact 60  
 ctcaggtgtg atccaatttc gagtcatgca accctttatt ggtatcaaca ggccttgggg 120  
 cagggccag agtttctgac ttacttcaat tatgaagctc aaccagacaa atcagggtg 180  
 cccagtgac ggttctctgc agagaggcct gagggatcca tctccactct gacgattcag 240  
 cgcacagagc agcgggactc agccatgtat cgcttgcca gcagcttagc 290

<210> 175  
 <211> 285  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV7-7\*02

<400> 175  
 ggtgctggag tctcccagtc tcccaggtac aaagtcacaa agaggggaca ggatgtaact 60  
 ctcaggtgtg atccaatttc gagtcatgta accctttatt ggtatcaaca ggccttgggg 120  
 cagggccag agtttctgac ttacttcaat tatgaagctc aaccagacaa atcagggtg 180  
 cccagtgac ggttctctgc agagaggcct gagggatcca tctccactct gacgattcag 240  
 cgcacagagc agcgggactc agccatgtat cgcttgcca gcagc 285

<210> 176  
 <211> 290  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV7-8\*01

<400> 176  
 ggtgctggag tctccagtc ccctaggtac aaagtcgcaa agagaggaca ggatgtagct 60  
 ctcaggtgtg atccaatttc gggtcatgta tcctttttt ggtaccaaca ggccctgggg 120  
 cagggggccag agtttctgac ttatttccag aatgaagctc aactagacaa atcggggctg 180  
 cccagtgate gcttctttgc agaaaggcct gagggatccg tctccactct gaagatccag 240  
 cgcacacagc aggaggactc cgccgtgtat ctctgtgcca gcagcttagc 290

<210> 177  
 <211> 290  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV7-8\*02

<400> 177  
 ggtgctggag tctccagtc ccctaggtac aaagtcgcaa agagaggaca ggatgtagct 60  
 ctcaggtgtg atccaatttc gggtcatgta tcctttttt ggtaccaaca ggccctgggg 120  
 cagggggccag agtttctgac ttatttccag aatgaagctc aactagacaa atcggggctg 180  
 cccagtgate gcttctttgc agaaaggcct gagggatccg tctccactct gaagatccag 240  
 cgcacacaga aggaggactc cgccgtgtat ctctgtgcca gcagcttagc 290

<210> 178  
 <211> 288  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV7-8\*03

<400> 178  
 ggtgctggag tctccagtc ccctaggtac aaagtcgcaa agagaggaca ggatgtagct 60

ctcaggtgtg atccaatttc gggatcatgta tccctttttt ggtaccaaca ggcctcggg 120  
 caggggccag agtttctgac ttattccag aatgaagctc aactagacaa atcggggctg 180  
 cccagtgatc gcttcttgc agaaaggcct gagggatccg tctccactct gaagatccag 240  
 cgcacacagc aggaggactc cgccgtgtat ctctgtgcca gcagccga 288

<210> 179  
 <211> 288  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV7-9\*05

<400> 179  
 gatactggag tctcccagaa ccccagacac aagatcacaa agaggggaca gaatgtaact 60  
 ttcaggtgtg atccaatttc tgaacacaaac cgcctttatt ggtaccgaca gaccctgggg 120  
 cagggcccag agtttctgac ttacttccag aatgaagctc aactagaaaa atcaaggctg 180  
 ctcagtgatc ggttctctgc agagaggcct aagggatctc tctccacctt ggagatccag 240  
 cgcacagagc agggggactc ggccatgtat ctctgtgcca gcaccaaa 288

<210> 180  
 <211> 288  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV7-9\*06

<400> 180  
 gatactggag tctcccagaa ccccagacac aagatcacaa agaggggaca gaatgtaact 60  
 ttcaggtgtg atccaatttc tgaacacaaac cgcctttatt ggtaccgaca gaccctgggg 120  
 cagggcccag agtttctgac ttacttccag aatgaagctc aactagaaaa atcaaggctg 180  
 ctcagtgatc ggttctctgc agagaggcct aagggatctc tttccacctt ggagatccag 240  
 cgcacagagc agggggactc ggccatgtat ctctgtgcca gcacgttg 288

<210> 181  
 <211> 285  
 <212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV7-9\*03

<400> 181

gatactggag tctcccagga ccccagacac aagatcacaа agaggggaca gaatgtaact 60

ttcaggtgtg atccaatttc tgaacacaac cgcctttatt ggtaccgaca gaccctgggg 120

cagggccag agtttctgac ttacttccag aatgaagctc aactagaaaa atcaaggctg 180

ctcagtgatc ggttctctgc agagaggcct aagggatctt tctccacctt ggagatccag 240

cgcacagagc aggggggactc ggccatgtat ctctgtgcca gcagc 285

<210> 182

<211> 290

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV7-9\*01

<400> 182

gatactggag tctcccagaа ccccagacac aagatcacaа agaggggaca gaatgtaact 60

ttcaggtgtg atccaatttc tgaacacaac cgcctttatt ggtaccgaca gaccctgggg 120

cagggccag agtttctgac ttacttccag aatgaagctc aactagaaaa atcaaggctg 180

ctcagtgatc ggttctctgc agagaggcct aagggatctt tctccacctt ggagatccag 240

cgcacagagc aggggggactc ggccatgtat ctctgtgcca gcagcttagc 290

<210> 183

<211> 288

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV7-9\*02

<400> 183

gatactggag tctcccagaа ccccagacac aacatcacaа agaggggaca gaatgtaact 60

ttcaggtgtg atccaatttc tgaacacaac cgcctttatt ggtaccgaca gaccctgggg 120

cagggccag agtttctgac ttacttccag aatgaagctc aactagaaaa atcaaggctg 180



ctcagtgatc ggttctctgc agagaggcct aagggatctt tctccacctt ggagatccag 240

cgcacagagc aggggggactc ggccatgtat ctctgtgcca gcagctta 288

<210> 184

<211> 207

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV7-9\*07

<400> 184

cacaaccgcc tttattgga ccgacagacc ctggggcagg gccagagtt tctgacttac 60

ttcagaatg aagctcaact agaaaaatca aggctgctca gtgatcggtt ctctgcagag 120

aggcctaagg gatctttctc caccttgag atccagcgca cagaggagg ggactcggcc 180

atgtatctct gtgccagcag cagcagt 207

<210> 185

<211> 288

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV7-9\*04

<400> 185

atatctggag tctccsaca cccagacac aagatcaca agaggggaca gaatgtaact 60

ttcaggtgtg atccaattc tgaacasaac cgcctttatt ggtaccgaca gaaccctggg 120

cagggccag agttctgac ttacttccag aatgaagctc aactggaaaa atcagggtcg 180

ctcagtgatc ggatctctgc agagaggcct aagggatctt tctccacctt ggagatccag 240

cgcacagagc aggggggactc ggccatgtat ctctgtgcca gcagctct 288

<210> 186

<211> 279

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV8-1\*01

<400> 186

gaggcagga tcagccagat accaagatat cacagacaca cagggaaaaa gatcatcctg 60  
 aaatatgctc agattaggaa ccattattca gtgtctgtt atcaataaga ccaagaatag 120  
 gggctgaggc tgatccatta tcaggtagt attggcagca tgaccaaagg cggtgccaaag 180  
 gaagggtaca atgtctctgg aaacaagctc aagcatttc cctcaaccct ggagtctact 240  
 agcaccagcc agacctctgt acctctgtgg cagtgcate 279

<210> 187  
 <211> 271  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV8-2\*01

<400> 187  
 gatgctggga tcaccagat gccaaagatat cacattgtac agaagaaaga gatgatcctg 60  
 gaatgtgctc aggttaggaa cagtgtctg atatcgacag gacccaagac gggggctgaa 120  
 gcttatccac tattcaggca gtggtcacag caggacaaa gtgatgtca cagaggggta 180  
 ctgtgttct tgaacaage ttgagcattt cccaatcct ggcatccacc agcaccagcc 240  
 agacctatct gtaccactgt ggcagcacat c 271

<210> 188  
 <211> 286  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV9\*01

<400> 188  
 gattctggag tcacasaac cccaagcac ctgatcacag saactggaca gcgagtgcag 60  
 ctgagatgct cccttagtc tggagacctc tctgtgtact ggtaccaaca gagcctggac 120  
 cagggcctcc agttcctcat tcagtattat aatggagaag agagagcaaa aggaacatt 180  
 cttgaacgat tctccgaca acagttccct gacttgcaact ctgaactaaa cctgagctct 240  
 ctggagctgg gggactcagc tttgtatttc tgtgccagca gcgtag 286

<210> 189

<211> 282  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV9\*03

<400> 189  
 gattctggag tcacasaac cccaagcac ctgatcacag caactggaca gcgagtgacg 60  
 ctgagatgct cccttaggtc tggagacctc tctgtgtact ggtaccaaca gagcctggac 120  
 cagggcctcc agttcctcat tcaatattat aatggagaag agagagcaaa aggaacatt 180  
 ctggaacgat tctccgcaca acagttccct gacttgcaact ctgaactaaa cctgagctct 240  
 ctggagctgg gggactcagc ttgtatttc tgtgccagca gc 282

<210> 190  
 <211> 286  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV9\*02

<400> 190  
 gattctggag tcacasaac cccaagcac ctgatcacag caactggaca gcgagtgacg 60  
 ctgagatgct cccttaggtc tggagacctc tctgtgtact ggtaccaaca gagcctggac 120  
 cagggcctcc agttcctcat tcaatattat aatggagaag agagagcaaa aggaacatt 180  
 ctggaacgat tctccgcaca acagttccct gacttgcaact ctgaactaaa cctgagctct 240  
 ctggagctgg gggactcagc ttgtatttc tgtgccagca gcgtag 286

<210> 191  
 <211> 287  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV10-1\*01

<400> 191  
 gatgctgaaa tcaccagag cccaagcac aagatcacag agacaggaag gcaggtgacc 60  
 ttggcgtgct accagacttg gaaccacaac aatattgtct ggtatcgaca agacctggga 120

catgggctga ggctgatcca ttactcatat ggtgttcaag aactaacaaggagaagtc 180  
 tcagatggct acagtgtctc tagatcaaac acagaggacc tccccctcac tctggagtct 240  
 gctgectcct cccagacatc tgtatattc tgcgccagca gtgagtc 287

<210> 192  
 <211> 282  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV10-1\*02

<400> 192  
 gatgctgaaa tcaccagag cccaagacac aagatcacag agacaggaag gcaggtgacc 60  
 ttggcgtgac accagacttg gaaccacaac aatatttct ggtatcgaca agacctggga 120  
 catgggctga ggctgatcca ttactcatat ggtgttcacg aactaacaaggagaagtc 180  
 tcagatggct acagtgtctc tagatcaaac acagaggacc tccccctcac tctggagtct 240  
 gctgectcct cccagacatc tgtatattc tgcgccagca gt 282

<210> 193  
 <211> 287  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV10-2\*01

<400> 193  
 gatgctgaaa tcaccagag cccaagatac aagatcacag agacaggaag gcaggtgacc 60  
 ttgatgtgac accagacttg gagccacagc tatatttct ggtatcgaca agacctggga 120  
 catgggctga ggctgatcta ttactcagca gctgctgata ttacagataa aggagaagtc 180  
 cccgatggct atgtgtctc cagatccaag acagagaatt tccccctcac tctggagtca 240  
 gctaccgct cccagacatc tgtgtattc tgcgccagca gtgagtc 287

<210> 194  
 <211> 217  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV10-2\*02

&lt;400&gt; 194

aaggcaggtg accttgatgt gtcaccagac ttggagccac agctatatgt tctggatcg 60

acaagacctg ggacatgggc tgaggctgat ctattactca gcagctgctg atattacaga 120

taaaggagaa gtccccgatg gctacgttgt ctccagatcc aagacagaga atttcccct 180

cactctggag tcagctaccg gctcccagac atctgtg 217

&lt;210&gt; 195

&lt;211&gt; 273

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV10-3\*03

&lt;400&gt; 195

gatgctggaа tcaccagag cccaagacac aaggtcacag agacaggaac accagtgact 60

ctgagatgtc accagactga gaaccaccgc tacatgtact ggtatcgaca agaccggggg 120

catgggctga ggctaатса ttactcatat ggtgttaaag atactgacaа aggagaagtc 180

tcagatggct atagtgtctc tagatcaaag acagaggatt tctcctcac tctggagtcc 240

gctaccagct cccagacatc tgtgtacttc tgt 273

&lt;210&gt; 196

&lt;211&gt; 273

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV10-3\*04

&lt;400&gt; 196

gatgctggaа tcaccagag cccaagacac aaggtcacag agacaggaac accagtgact 60

ctgagatgtc accagactga gaaccaccgc tacatgtact ggtatcgaca agaccggggg 120

catgggctga ggctgatcca ttactcatat ggtgttaaag atactgacaа aggagaagtc 180

tcagatggct atagtgtctc tagatcaaag acagaggatt tctcctcac tctggagtcc 240

gctaccagct cccagacatc tgtgtacttc tgt 273

<210> 197  
 <211> 287  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV10-3\*01

<400> 197  
 gatgctggaa tcaccagag cccaagacac aaggcacag agacaggaac accagtgact 60  
 ctgagatgct accagactga gaaccaccgc tatatgtact ggtatcgaca agaccgggg 120  
 catgggctga ggctgatcca ttactcatat ggtgttaaag atactgacaaggagaaagtc 180  
 tcagatggct atagtgtctc tagatcaaag acagaggatt tcctctcac tctggagtcc 240  
 gctaccagct cccagacatc tgtgtacttc tgtgcatca gtgagtc 287

<210> 198  
 <211> 287  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV10-3\*02

<400> 198  
 gatgctggaa tcaccagag cccaagacac aaggcacag agacaggaac accagtgact 60  
 ctgagatgct atcagactga gaaccaccgc tatatgtact ggtatcgaca agaccgggg 120  
 catgggctga ggctgatcca ttactcatat ggtgttaaag atactgacaaggagaaagtc 180  
 tcagatggct atagtgtctc tagatcaaag acagaggatt tcctctcac tctggagtcc 240  
 gctaccagct cccagacatc tgtgtacttc tgtgcatca gtgagtc 287

<210> 199  
 <211> 290  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV11-1\*01

<400> 199  
 gaagctgaag ttgccagtc cccagatat aagattacag agaaaagcca ggctgtggct 60

ttttgggtg atcctatttc tggccatgct accctttact ggtaccggca gatcctggga 120  
 cagggcccg agcttctggt tcaatttcag gatgagagt tagtagatga ttcacagttg 180  
 cctaaggatc gattttctgc agagaggctc aaaggagtag actccactct caagatccag 240  
 cctgcagagc ttggggactc ggccatgtat ctctgtgcca gcagcttagc 290

<210> 200  
 <211> 290  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV11-3\*01

<400> 200  
 gaagctggag tggttcagtc tcccagatat aagattatag agaaaaaaca gcctgtggct 60  
 ttttgggtgca atcctatttc tggccacaat accctttact ggtacctgca gaactggga 120  
 cagggcccg agcttctgat tcgatatgag aatgaggaag cagtagacga ttcacagttg 180  
 cctaaggatc gattttctgc agagaggctc aaaggagtag actccactct caagatccag 240  
 cctgcagagc ttggggactc ggccgtgtat ctctgtgcca gcagcttaga 290

<210> 201  
 <211> 285  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV11-3\*02

<400> 201  
 gaagctggag tggttcagtc tcccagatat aagattatag agaaaaagca gcctgtggct 60  
 ttttgggtgca atcctatttc tggccacaat accctttact ggtaccggca gaactggga 120  
 cagggcccg agcttctgat tcgatatgag aatgaggaag cagtagacga ttcacagttg 180  
 cctaaggatc gattttctgc agagaggctc aaaggagtag actccactct caagatccag 240  
 cctgcagagc ttggggactc ggccgtgtat ctctgtgcca gcagc 285

<210> 202  
 <211> 269  
 <212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV11-3\*03

<400> 202

ggtctcccag atataagatt atagagaaga aacagcctgt ggcttttgg tgcaatcaa 60

tttctggcca caataccctt tactgttacc tgcagaactt gggacagggc cgggagcttc 120

tgattcgata tgagaatgag gaagcagtag acgattcaca gttgcctaag gatcgatttt 180

ctgcagagag gctcaaagga gtagactcca ctctcaagat ccagccagca gagcttgggg 240

actcggccat gtatctctgt gccagcagc 269

<210> 203

<211> 290

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV11-2\*01

<400> 203

gaagctggag ttgccagtc tcccagatat aagattatag agaaaaggca gagtgtggct 60

ttttggtgca atcctatate tggccatgct accctttact ggtaccagca gatcctggga 120

cagggcccaa agcttctgat tcagtttcag aataacgggtg tagtggatga ttcacagttg 180

cctaaggatc gattttctgc agagaggctc aaaggagtag actccactct caagatccag 240

cctgcaaagc ttgaggactc ggccgtgtat ctctgtgcca gcagcttaga 290

<210> 204

<211> 285

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV11-2\*03

<400> 204

gaagctggag ttgccagtc tcccagatat aagattatag agaaaaggca gagtgtggct 60

ttttggtgca atcctatate tggccatgct accctttact ggtaccagca gatcctggga 120

cagggcccaa agcttctgat tcagtttcag aataacgggtg tagtggatga ttcacagttg 180



cctaaggatc gattttctgc agagaggctc aaaggagtag actccactct caagatccaa 240

cctgcaaagc ttgaggactc ggccgtgtat ctctgtgcca gcagc 285

<210> 205

<211> 285

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV11-2\*02

<400> 205

gaagctggag ttgccagtc tcccagatat aagattatag agaaaaggca gagtgtggct 60

ttttggtgca atcctatate tggccatgct accctttact ggtaccagca gatcctggga 120

cagggcccaa agcttctgat tcagtttcag aataacgggtg tagtggatga ttcacagttg 180

cctaaggatc gattttctgc agagaggctc aaaggagtag actccactct caagatccag 240

cctgcaaagc ttgagaactc ggccgtgtat ctctgtgcca gcagt 285

<210> 206

<211> 290

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV12-1\*01

<400> 206

gatgctggtg ttatccagtc acccaggcac aaagtgacag agatgggaca atcagtaact 60

ctgagatgcg аaccaatttc aggccacaat gatcttctct ggtacagaca gacctttgtg 120

cagggactgg aattgctgaa ttacttctgc agctggaccc tcgtagatga ctcaggagtg 180

tccaaggatt gattctcagc acagatgcct gatgtatcat tctccactct gaggatccag 240

cccatggaac ccagggactt gggcctatat ttctgtgcca gcagctttgc 290

<210> 207

<211> 290

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV12-2\*01

<400> 207  
 gatgctggca ttatccagtc acccaagcat gaggtgacag aatgggaca aacagtgact 60  
 ctgagatgtg agccaatttt tggccacaat ttcttttct ggtacagaga taccttcgtg 120  
 cagggactgg aattgctgag ttacttccgg agctgatcta ttatagataa tgcaggatg 180  
 cccacagagc gattctcagc tgagaggcct gatggatcat tctctactct gaagatccag 240  
 cctgcagagc agggggactc ggccgtgtat gtctgtgcaa gtcgcttagc 290

<210> 208  
 <211> 290  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV12-4\*01

<400> 208  
 gatgctggag ttatccagtc accccggcac gaggtgacag agatgggaca agaagtgact 60  
 ctgagatgta aaccaatttc aggacacgac taccttttct ggtacagaca gaccatgatg 120  
 eggggactgg agttgctcat ttactttaac aacaacgttc cgatagatga ttcagggatg 180  
 cccgaggatc gattctcagc taagatgcct aatgcatcat tctccactct gaagatccag 240  
 ccctcagaac ccagggactc agctgtgtac ttctgtgcca gcagtttagc 290

<210> 209  
 <211> 288  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV12-4\*02

<400> 209  
 gatgctggag ttatccagtc accccggcac gaggtgacag agatgggaca agaagtgact 60  
 ctgagatgta aaccaatttc aggacatgac taccttttct ggtacagaca gaccatgatg 120  
 eggggactgg agttgctcat ttactttaac aacaacgttc cgatagatga ttcagggatg 180  
 cccgaggatc gattctcagc taagatgcct aatgcatcat tctccactct gaggatccag 240  
 ccctcagaac ccagggactc agctgtgtac ttctgtgcca gcagttta 288

<210> 210  
 <211> 290  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV12-3\*01

<400> 210  
 gatgctggag ttatccagtc accccgccat gaggtgacag agatgggaca agaagtgact 60  
 ctgagatgta aaccaatttc aggccacaac tccttttct ggtacagaca gaccatgatg 120  
 cggggactgg agttgctcat ttactttaac aacaacgttc cgatagatga ttcagggatg 180  
 cccgaggatc gatttcagc taagatgcct aatgcatcat tctccactct gaagatccag 240  
 ccctcagaac ccagggactc agctgtgtac ttctgtgcca gcagtttagc 290

<210> 211  
 <211> 290  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV12-5\*01

<400> 211  
 gatgctagag tcaccsagac ассаaggсac aaggtgacag agatgggaca agaagtaaca 60  
 atgagatgtc агсааtttt агссасаат actgttttct ggtacagaca gaccatgatg 120  
 саaggactgg агttgctggc ttacttccgc аaccgggctc ctctagatga ttcggggatg 180  
 ccgaaggatc gatttcagc агagatgcct gatgcaactt tagccactct gaagatccag 240  
 ccctcagaac ccagggactc агctgtgtat tttgtgcta gtggtttgg 290

<210> 212  
 <211> 287  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV13\*01

<400> 212  
 gctgctggag tcatccagtc cccaagacat ctgatcaag aaaagaggga aacagccact 60

ctgaaatgct atcctatccc tagacacgac actgtctact ggtaccagca ggggccaggt 120  
 caggaccccc agttctcat ttcgtttat gaaaagatgc agagcgataa aggaagcatc 180  
 cctgatcgat tctcagctca acagttcagt gactatcatt ctgaactgaa catgagctcc 240  
 ttggagctgg gggactcagc cctgtacttc tgtgccagca gcttagg 287

<210> 213  
 <211> 282  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV13\*02

<400> 213  
 gctgctggag tcatccagtc cccaagacat ctgatcagag aaaagaggga aacagccact 60  
 ctgaaatgct atcctatccc tagacacgac actgtctact ggtaccagca gggcccaggt 120  
 caggaccccc agttctcat ttcgtttat gaaaagatgc agagcgataa aggaagcatc 180  
 cctgatcgat tctcagctca acagttcagt gactatcatt ctgaactgaa catgagctcc 240  
 ttggagctgg gggactcagc cctgtacttc tgtgccagca gc 282

<210> 214  
 <211> 290  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV14\*01

<400> 214  
 gaagctggag ttactcagtt cccagccac agcgtaatag agaagggcca gactgtgact 60  
 ctgagatgtg acccaatttc tggacatgat aatctttatt ggtatcgac tgttatggga 120  
 aaagaaataa aatttctgtt acattttgtg aaagagtcta aacaggatga gtccggtatg 180  
 cccaacaatc gattcttagc tgaaggact ggagggacgt attctactct gaaggtgcag 240  
 cctgcagaac tggaggattc tggagtttat ttctgtgcca gcagccaaga 290

<210> 215  
 <211> 285  
 <212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV14\*02

<400> 215

gaagctggag ttactcagtt ccccagccac agcgtaatag agaagggcca gactgtgact 60  
 ctgagatgtg acccaatttc tggacatgat aatctttatt ggtatcgacg tgttatggga 120  
 aaagaaataa aatttctggt acattttgtg aaagagtcta aacaggatga atccggtatg 180  
 cccaacaatc gattcttagc tgaaggact ggagggacgt attctactct gaaggtgcag 240  
 cctgcagaac tggaggattc tggagtttat ttctgtgcca gcagc 285

<210> 216

<211> 287

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV15\*01

<400> 216

gatgcatgg tcatccaga cccaagatac caggttacc agtttgaaa gccagtgacc 60  
 ctgagttgtt ctcagacttt gaaccataac gtcatgtact ggtaccagca gaagtcaagt 120  
 caggcccaaa agctgctggt ccaactactat gacaagatt ttaacaatga agcagacacc 180  
 cctgataact tccaatccag gaggccgaac acttctttct gctttctga catccgctca 240  
 ccaggcctgg gggacacagc catgtacctg tgtgccacca gcagaga 287

<210> 217

<211> 282

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV15\*03

<400> 217

gatgcatgg tcatccaga cccaagatac cgggttacc agtttgaaa gccagtgacc 60  
 ctgagttgtt ctcagacttt gaaccataac gtcatgtact ggtaccagca gaagtcaagt 120  
 caggcccaaa agctgctggt ccaactactat aacaagatt ttaacaatga agcagacacc 180

cctgataact tccaatccag gaggccgaac acttcttct gctttctaga catccgctca 240

ccaggcctgg gggacgcagc catgtaccag tgtgccacca gc 282

<210> 218

<211> 282

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV15\*02

<400> 218

gatgccatgg tcatccagaа cccaagatac caggttaccс agtttgaaa gccagtgacc 60

ctgagttgtt ctсagacttt gaaccataac gtcatgtact ggtaccagca gaagtcaagt 120

caggcccaа agctgctgtt cсactactat gacaаagatt ttaacaatga agcagacacc 180

cctgataact tccaatccag gaggccgaac acttcttct gctttctga catccgctca 240

ccaggcctgg gggacgcagc catgtaccg tgtgccacca gc 282

<210> 219

<211> 290

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV16\*01

<400> 219

ggtgааgаag tcgcccagac tccaааacat ctgtcagag gggaaggaca gaaagcaaaa 60

ttatattgtg cccaataаа aggacacagt tatgttttt ggtaccaaca ggtcctgaaa 120

aacgagttca agttcttgat ttcttccag aatgaaaatg tctttgatga aacaggtatg 180

ccaaggaaa gatttcagc taagtgcctc ccaattcac cctgtagcct tgagatccag 240

gctacgaagc ttgaggatc agcagtgat tttgtgcca gcagccaatc 290

<210> 220

<211> 290

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV16\*02

&lt;400&gt; 220

ggtgaagaag tcgccagac tccaaaacat cttgtcagag gggaaggaca gaaagcaaaa 60  
 ttatattgtg cccaataaa aggacacagt taggtttttt ggtaccaaca ggtcctgaaa 120  
 aacgagtcca agttcttgat ttcttccag aatgaaaatg tctttgatga aacaggtatg 180  
 cccaaggaaa gattttcagc taagtgcctc ccaattcac cctgtagcct tgagatccag 240  
 gctacgaagc ttgaggattc agcagtgtat tttgtgccca gcagccaatc 290

&lt;210&gt; 221

&lt;211&gt; 285

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV16\*03

&lt;400&gt; 221

ggtgaagaag tcgccagac tccaaaacat cttgtcagag gggaaggaca gaaagcaaaa 60  
 ttatattgtg cccaataaa aggacacagt tatgtttttt ggtaccaaca ggtcctgaaa 120  
 aacgagtcca agttcttggg ttcttccag aatgaaaatg tctttgatga aacaggtatg 180  
 cccaaggaaa gattttcagc taagtgcctc ccaattcac cctgtagcct tgagatccag 240  
 gctacgaagc ttgaggattc agcagtgtat tttgtgccca gcagc 285

&lt;210&gt; 222

&lt;211&gt; 287

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: TRBV17\*01

&lt;400&gt; 222

gagcctggag tcagccagac cccagacac aaggtcacca acatgggaca ggaggtgatt 60  
 ctgaggtgag atccatctt tggtcacatg tttgttact ggtaccgaca gaatctgagg 120  
 caagaaatga agttgctgat ttcttccag taccaaaaca ttgcagttga ttcagggatg 180  
 cccaaggaac gattcacagc tgaagacct aacggaactg cttccacgct gaagatccat 240  
 cccgcagagc cgagggactc agccgtgtat ctctacagta gcggtgg 287

<210> 223  
 <211> 290  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV18\*01

<400> 223  
 aatgccggcg tcatgcagaa cccaagacac ctggtcagga ggaggggaca ggaggcaaga 60  
 ctgagatgca gcccaatgaa aggacacagt catgtttact ggtatcggca gctcccagag 120  
 gaaggctga aattcatggt ttatctccag aaagaaaata tcatagatga gtcaggaatg 180  
 ccaaggaac gattttctgc tgaattccc aaagagggcc ccagcatcct gaggatccag 240  
 caggtagtgc gaggagatc ggcagcttat ttctgtgcca gtcaccacc 290

<210> 224  
 <211> 287  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV19\*01

<400> 224  
 gatggtgaa tcactcagtc cccaagtac ctgttcagaa aggaaggaca gaatgtgacc 60  
 ctgagtttg aacagaattt gaaccacgat gccatgtact ggtaccgaca ggaccaggg 120  
 caagggctga gattgatcta ctactcacag atagtaaatg actttcagaa aggagatata 180  
 gctgaagggt acagcgtctc tcgggagaag aaggaatcct ttctctcac tgtgacatcg 240  
 gcccaaaaga acccgacagc ttctatctc tgtgccagta gtataga 287

<210> 225  
 <211> 287  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV19\*02

<400> 225  
 gatggtgaa tcactcagtc cccaagtac ctgttcagaa aggaaggaca gaatgtgacc 60



ctgagttgtg aacagaattt gaaccacgat gccatgtact ggtaccgaca ggtcccaggg 120  
 caagggtga gattgatcta ctactcacac atagtaaag actttcagaa aggagatata 180  
 gctgaagggt acagcgtctc tcgggagaag aaggaatcct ttctctcac tgtgacatcg 240  
 gcccaaaaga acccgacagc tttctatctc tgtgccagta gtataga 287

<210> 226  
 <211> 282  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV19\*03

<400> 226  
 gatggtgaa tcaactcagtc cccaaagtac ctgttcagaa aggaaggaca gaatgtgacc 60  
 ctgagttgtg aacagaattt gaaccacgat gccatgtact ggtaccgaca ggaccaggg 120  
 caagggtga gattgatcta ctactcacac atagtaaag actttcagaa aggagatata 180  
 gctgaagggt acagcgtctc tcgggagaag aaggaatcct ttctctcac tgtgacatcg 240  
 gcccaaaaga acccgacagc tttctatctc tgtgccagta gc 282

<210> 227  
 <211> 291  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV20-1\*05

<400> 227  
 ggtgctgctg tctctcaaca tccgagcagg gttatctgta agagtggaac ctctgtgaag 60  
 atcgagtgcc gttccctgga cttcaggcc acaactatgt ttggatcg tcagttcccg 120  
 aaaaagagtc tcatgctgat ggcaacttcc aatgagggt ccaaggccac atacgagcaa 180  
 ggcgtcgaga aggacaagt tctcatcaac catgcaagcc tgacctgtc cactctgaca 240  
 gtgaccagtg cccatcctga agacagcagc ttctacatct gcagtgctag a 291

<210> 228  
 <211> 291  
 <212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV20-1\*07

<400> 228

ggtgctgctg tctctcaaca tccgagcagg gttatctgta agagtggaac ctctgtgaag 60

atcgagtgcc gttccctgga ctttcaggcc acaactatgt ttggatcg tcagttcccg 120

aaaaagagtc tcatgcagat cgcaacttcc aatgagggt ccaaggccac atacgagcaa 180

ggcgtcgaga aggacaagt tctcatcaac catgcaagcc tgacctgtc cactctgaca 240

gtgaccagtg cccatctga agacagcagc ttctacatct gcagtgctag a 291

<210> 229

<211> 291

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV20-1\*04

<400> 229

ggtgctgctg tctctcaaca tccgagcagg gttatctgta agagtggaac ctctgtgaag 60

atcgagtgcc gttccctgga ctttcaggcc acaactatgt ttggatcg tcagttcccg 120

aaaaagagtc tcatgctgat ggcaacttcc aatgagggt ccaaggccac atacgagcaa 180

ggcgtcgaga aggacaagt tctcatcaac catgcaagcc tgacctgtc cactctgaca 240

gtgaccagtg cccatctga agacagcagc ttctacatct gcagtgctag t 291

<210> 230

<211> 288

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV20-1\*06

<400> 230

ggtgctgctg tctctcaaca tccgagtagg gttatctgta agagtggaac ctctgtgaag 60

atcgagtgcc gttccctgga ctttcaggcc acaactatgt ttggatcg tcagttcccg 120

aaaaagagtc tcatgctgat ggcaacttcc aatgagggt ccaaggccac atacgagcaa 180

ggcgtcgaga aggacaagtt tctcatcaac catgcaagcc tgaccttgtc cactctgaca 240

gtgaccagtg cccatcctga agacagcagc ttctacatct gcagtgct 288

<210> 231

<211> 288

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV20-1\*02

<400> 231

ggtgctgtcg tctctcaaca tccgagcagg gttatctgta agagtggaac ctctgtgaag 60

atcgagtgcc gttccctgga ctttcaggcc acaactatgt tttggatcg tcagttcccg 120

aaacagagtc tcatgctgat ggcaacttcc aatgagggct ccaaggccac atacgagcaa 180

ggcgtcgaga aggacaagtt tctcatcaac catgcaagcc tgaccttgtc cactctgaca 240

gtgaccagtg cccatcctga agacagcagc ttctacatct gcagtgct 288

<210> 232

<211> 293

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV20-1\*01

<400> 232

ggtgctgtcg tctctcaaca tccgagctgg gttatctgta agagtggaac ctctgtgaag 60

atcgagtgcc gttccctgga ctttcaggcc acaactatgt tttggatcg tcagttcccg 120

aaacagagtc tcatgctgat ggcaacttcc aatgagggct ccaaggccac atacgagcaa 180

ggcgtcgaga aggacaagtt tctcatcaac catgcaagcc tgaccttgtc cactctgaca 240

gtgaccagtg cccatcctga agacagcagc ttctacatct gcagtgctag aga 293

<210> 233

<211> 288

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV20-1\*03

<400> 233  
 ggtgctgtcg tctctcaaca tccgagctgg gttatctgta agagtggaac ctctgtgaag 60  
 atcgagtgcc gttccctgga ctttcaggcc acaactatgt ttggatcg tcagttcccg 120  
 aaacagagtc tcatgctgat ggcaacttcc aatgagggct gcaaggccac atacgagcaa 180  
 ggcgtcgaga aggacaagtt tctcatcaac catgcaagcc tgacctgtc cactctgaca 240  
 gtgaccagtg cccatcctga agacagcagc ttctacatct gcagtgct 288

<210> 234  
 <211> 290  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV21-1\*01

<400> 234  
 gacaccaagg tcaccsagag acctagactt ctggtcaaag caagtgaaca gaaagcaaag 60  
 atggattgtg ttccataaaa agcacatagt tatgtttact ggtatcgtaa gaagctggaa 120  
 gaagagctca agtttttggg ttactttcag aatgaagaac ttattcagaa agcagaaaata 180  
 atcaatgagc gatttttagc ccaatgctcc aaaaactcat cctgtacctt ggagatccag 240  
 tccacggagt caggggacac agcactgtat ttctgtgcca gcagcaaagc 290

<210> 235  
 <211> 288  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV22-1\*01

<400> 235  
 gatgctgaca tctatcagat gccattccag ctactgggg ctggatggga tgtgactctg 60  
 gagtggaaac ggaatttgag acacaatgac atgtactgct actggactg gcaggaccca 120  
 aagcaaaatc tgagactgat ctattactca aggggtgaaa aggatattca gagaggagat 180  
 ctaactgaag gctacgtgtc tgccaagagg agaaggggct atttctctc aggggtgaagt 240  
 tgccccacac cagccaaaaca gctttgtact tctgtcctgg gagcgcac 288

<210> 236  
 <211> 290  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV23-1\*01

<400> 236  
 catgccaaag tcacacagac tccaggacat ttggtcaaag gaaaaggaca gaaaacaaag 60  
 atggattgta cccccgaaaa aggacatact tttgtttatt ggtatcaaca gaatcagaat 120  
 aaagagtta tgctttgat ttccttcag aatgaacaag ttctcaaga aacggagatg 180  
 cacaagaagc gattctcatc tcaatgcccc aagaacgcac cctgcagcct ggcaatcctg 240  
 tctcagaac cgggagacac ggcaactgtat ctctgcgcca gcagtcaatc 290

<210> 237  
 <211> 288  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV24-1\*01

<400> 237  
 gatgctgatg ttaccacagac cccaaggaat aggatcaca agacaggaag gaggattatg 60  
 ctggaatgtt ctcagactaa gggatcatgat agaatgtact ggtatcgaca agaccagga 120  
 ctgggcctac ggtgatcta ttactcctt gatgtcaaag atataaaca aggagagatc 180  
 tctgatggat acagtgtctc tcgacaggca caggctaaat tctccctgtc cctagagtct 240  
 gccatccca accagacagc tcttacttc tgtgccacca gtgatttg 288

<210> 238  
 <211> 287  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV25-1\*01

<400> 238  
 gaagctgaca tctaccagac cccaagatac cttgttatag ggacaggaag gaagatcact 60

ctggaatggt ctcaaaccat gggccatgac aaaatgtact ggtatcaaca agatccagga 120  
 atggaactac acctcatcca ctattcctat ggagtaatt ccacagagaa gggagatctt 180  
 tcctctgagt caacagtctc sagaataagg acggagcatt tcccctgac cctggagtct 240  
 gccagccct cacatacctc tcagtacctc tgtgccagca gtgaata 287

<210> 239  
 <211> 287  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV26\*01

<400> 239  
 gatgctgtag ttacasaatt cccaagacac agaatcattg ggacaggaaa ggaattcatt 60  
 ctacagtgtt cccagaatat gaatcatggt acaatgtact ggtatcgaca ggaccagga 120  
 ctggactga agctggctca ttattcacct ggcaactggga gcaactgaaaa aggagatata 180  
 tctgaggggt atcatgttcc ttgaaatact atagcatctt tcccctgac cctgaagtct 240  
 gccagacca accagacatc tgtgtatctc tatgccagca gttcacc 287

<210> 240  
 <211> 287  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBV27\*01

<400> 240  
 gaagcccaag tgaccsaga cccaagatac ctcatcacag tgactggaaa gaagttaaca 60  
 gtgacttggt ctcagaatat gaaccatgag tatatgtcct ggtatcgaca agaccaggg 120  
 ctgggcttaa ggcagatcta ctattcaatg aatgttgagg tgactgataa gggagatgtt 180  
 cctgaagggt acaaagtctc tcgaaaagag aagaggaatt tcccctgat cctggagtgc 240  
 cccagcccca accagacctc tctgtacttc tgtgccagca gtttacc 287

<210> 241  
 <211> 287  
 <212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV28\*01

<400> 241

gatgtgaaag taaccsagag ctcgagatat ctagtcaaaa ggacgggaga gaaagtttt 60

ctggaatgig tccaggatat ggaccatgaa aatatttct ggtatcgaca agaccaggt 120

ctggggctac ggctgatcta tttctcatat gatgttaaaa tgaagaaaa aggagatatt 180

cctgaggggt acagtgtctc tagagagaag aaggagcgt tctccctgat tctggagtcc 240

gccagacca accagacatc tatgtacctc tgtgccagca gtttatg 287

<210> 242

<211> 290

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV29-1\*01

<400> 242

agtgtgtca tctctcaaaa gccaagcagg gatattgtc aacgtggaac ctccctgacg 60

atccagtgtc aagtcgatag ccaagtcacc atgatgttct ggtaccgtca gcaacctgga 120

cagagcctga cactgatcgc aactgcaaat cagggtctg aggccacata tgagagtgga 180

ttgtcattg acaagtttc catcagccgc ccaacctaa catttcaac tctgactgtg 240

agcaacatga gccctgaaga cagcagcata tatctctgca gcgttgaaga 290

<210> 243

<211> 288

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV29-1\*02

<400> 243

agtgtgtca tctctcaaaa gccaagcagg gatattgtc aacgtggaac ctccctgacg 60

atccagtgtc aagtcgatag ccaagtcacc atgatgttct ggtaccgtca gcaacctgga 120

cagagcctga cactgatcgc aactgcaaat cagggtctg aggccacata tgagagtgga 180

ttgtcattg acaagttcc catcagccgc ccaaacctaa catttcaag tctgactgtg 240

agcaacatga gccctgaaga cagcagcata tatctctgca gcgttgaa 288

<210> 244

<211> 231

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV29-1\*03

<400> 244

acgatccagt gtcaagtcga tagccaagtc accatgatat tctggtaccg tcagcaacct 60

ggacagagcc tgacactgat cgcaactgca aatcagggtct ctgaggccac atatgagagt 120

ggatttgtea ttgacaagtt tccatcagc cgcccaaac taacattctc aactctgact 180

gtgagcaaca tgagccctga agacagcagc atatatctct gcagcgcggg c 231

<210> 245

<211> 284

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV30\*02

<400> 245

tctcagacta ttcattcaatg gccagcgacc ctggtgcagc ctgtgggcag cccgctctct 60

ctggagtgca ctgtggaggg aacatcaaac cccaacctat actggtaccg acaggetgca 120

ggcaggggcc tccagctgct ctctactcc gttggtattg gccagatcag ctctgaggtg 180

ccccagaatc tctcagctc cagaccccag gaccggcagt tcatctgag ttctaagaag 240

ctctctctca gtgactctgg ctctatctc tgtgcctgga gtgt 284

<210> 246

<211> 282

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV30\*05

<400> 246



tctcagacta ttcataatg gccagcgacc ctggtgcagc ctgtgggcag cccgctctcc 60  
ctggagtgca ctgtggaggg aacatcaaac cccaacctat actggtaccg acaggctgca 120  
ggacggggcc tccagctgct cttctactcc gttggtattg gccagatcag ctctgaggtg 180  
ccccagaatc tctcagcctc sagaccccag gaccggcagt tcatcctgag ttctaagaag 240  
ctccttctca gtgactctgg cttctatctc tgtgcctggg ga 282

<210> 247  
<211> 284  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: TRBV30\*01

<400> 247  
tctcagacta ttcataatg gccagcgacc ctggtgcagc ctgtgggcag cccgctctct 60  
ctggagtgca ctgtggaggg aacatcaaac cccaacctat actggtaccg acaggctgca 120  
ggcaggggccc tccagctgct cttctactcc gttggtattg gccagatcag ctctgaggtg 180  
ccccagaatc tctcagcctc sagaccccag gaccggcagt tcatcctgag ttctaagaag 240  
ctccttctca gtgactctgg cttctatctc tgtgcctgga gtgt 284

<210> 248  
<211> 276  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: TRBV30\*04

<400> 248  
actattcacc aatggccagc gaccctgggtg cagcctgtgg gcagcccgtc ctctctggag 60  
tgcactgtgg agggaacatc aaaccccaac ctatactggt accgacaggc tgcaggcagg 120  
ggcctccagc tgctcttcta ctccattggt attgaccaga tcagctctga ggtgccccag 180  
aatctctcag cctccagacc ccaggaccgg cagttcattc tgagtctaa gaagctcctc 240  
ctcagtgact ctggcttcta tctctgtgcc tggagt 276

<210> 249

<211> 448  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TCRBJ1S1

<400> 249  
 ttgaaaaagg aacctaggac cctgtggatg gactctgtca ttctccatgg tcctaaaaag 60  
 caaaagtcaa agtgttcttc tgtgtaatac ccataaagca caggaggaga tttcttagct 120  
 cactgtcctc catcctagcc agggccctct cccctctcta tgccttcaat gtgatttca 180  
 ccttgacccc tgcactgtg tgaacctga agctttcttt ggacaaggca ccagactcac 240  
 agttgtaggt aagacathtt tcaggttctt ttgcagatcc gtcacaggga aaagtgggtc 300  
 cacagtgtcc ctttagagt ggctatattc ttatgtgcta actatggcta caccttcggt 360  
 tcggggacca ggtaaccgt tntaggaag gctgggggtc tctaggaggg gtgcgatgag 420  
 ggaggactct gtcctgggaa atgtcaaa 448

<210> 250  
 <211> 448  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TCRBJ1S2

<400> 250  
 gccagggecc tctcccctct ctatgccttc aatgtgatt tcacctgac ccctgtcact 60  
 gtgtgaacac tgaagcttc tttggacaag gcaccagact cacagttga ggtaagacat 120  
 tttcaggtt ctttgcaga tccgtcacag ggaaaagtgg gtccacagtg tccttttag 180  
 agtggctata ttcttatgtg ctaactatgg ctacaccttc ggttcgggga ccaggttaac 240  
 cgtttaggtt aaggctgggg gtctctagga ggggtgcgat gagggaggac tctgtcctgg 300  
 gaaatgtcaa agagaacaga gatcccagct cccggagcca gactgaggga gacgtcatgt 360  
 catgtcccgg gattgagttc aggggaggct cctgtgagg gcgaatccac ccaggcttcc 420  
 cagaggctct gagcagtcac agctgagc 448

<210> 251

<211> 450  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TCRBJ1S3

<400> 251  
 gattttatag gaggccactc tgtgtctctt ttgtcacct gcctgagtct tgggcaagct 60  
 ctggaaggga acacagagta ctggaagcag agctgctgtc cctgtgaggg aagagttccc 120  
 atgaactccc aacctctgcc tgaatcccag ctgtgctcag cagagactgg ggggtttga 180  
 agtggccctg ggaggctgtg ctctggaaac accatatatt ttggagaggg aagtggctc 240  
 actgtttag gtgagtaagt caaggctgga cagctgggaa ctgcaaaaa ggggctgga 300  
 tccagacgga gccittgtct ctagtctta ggtgaaagt tattttgtc aggaaggcct 360  
 atgaggcaga tgaggagggg atagcctccc tctctctcg actattttgt agactgcctg 420  
 tgccaagtta ggtccccta ctgagagatg 450

<210> 252  
 <211> 451  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TCRBJ1S4

<400> 252  
 cagaagaggg aacttggggg atcacacggg gcctaattgg tctgctgacc accgcatttt 60  
 gggttgtacc attgtctacc cctctacca ccagggttaa aatttacta aggaacagga 120  
 gaggacctgg caggtggact tggggaggca ggagtggaag gcagcaggtc gcggtttcc 180  
 ttccagtctt taatgtgtg caactaatga aaaactgttt ttggcagtg gaaccagct 240  
 ctctgtcttg ggtatgtaa agactcttt cgggatagtg tatcataagg tcggagtcc 300  
 aggaggacce ctgcgggag ggcagaaact gagaacacag ccaagaaaag tcataaaat 360  
 gtgggtcagt ggagtgtgtg gtggggcccc aagagtctg tgtgtaagca gcttctggaa 420  
 ggaagggccc acaccagctc ctctggggtt t 451

<210> 253

<211> 450  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TCRBJ1S5

<400> 253  
 gatagtgtat cataaggtcg gattccagg aggaccctt gcgggagggc agaaactgag 60  
 aacacagcca agaaaagctc ataaaatgtg ggtcagtgga gtgtgtggtg gggccccaag 120  
 agttctgtgt gtaagcagct tctggaagga agggcccaca ccagctcctc tggggtttgc 180  
 cacactcatg atgcactgtg tagcaatcag cccagcatt ttggtgatgg gactcgactc 240  
 tccatcctag gtaagttgca gaatcagggt ggtatggcca ttgtccctg aaggcagagt 300  
 tctctgcttc tctcccggg gctggtgagg cagattgagt aaaatctctt accccatggg 360  
 gtaagagctg tgcctgtgcc tgcgttcct ttggtgtgc ttggtgact cctctattc 420  
 tcttctctaa gtcttcagtc cataatctgc 450

<210> 254  
 <211> 453  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TCRBJ1S6

<400> 254  
 atggctctgc ctctctaag cctcttctc ttgcgctta tgctgcacag tatgcttagg 60  
 ccttttct aacagaatcc ctttggcca gagccatgaa tccaggcaga gaaaggcagc 120  
 catcctgctg tcaggagct aagactgcc ctctgactgg agatcgccgg gtgggttta 180  
 tctaagctc tgcagctgtg ctctataat tcaccctcc acttgggaa cgggaccagg 240  
 ctactgtga caggatggg ggctccactc ttgactcggg ggtgcctggg ttgactgca 300  
 atgatcagtt gctgggaagg gaattgagtg taagaacgga ggtcagggtc acccttctt 360  
 acctggagca ctgtgccctc tctcccctc cctggagctc ttccagctt ttgctctgct 420  
 gtgtgctg cagtctca gctgtagagc tcc 453

<210> 255

<211> 449  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TCRBJ2S1

<400> 255  
 aatccactgt gttgtcccc agccaagtgg atctctctct gcaaattggt ggtggcctca 60  
 tgcaagatcc agttaccgtg tccagctaac tcgagacagg aaaagatagg ctcaggaaag 120  
 agaggaaggg tgtgcctct gtctgtgcta agggaggtgg ggaaggagaa ggaattctgg 180  
 gcagccctt cccactgtgc tcctacaatg agcagttctt cgggccaggg acacggctca 240  
 ccgtgctagg taagaagggg gctccaggtg ggagagaggg tgagcagccc agcctgcacg 300  
 acccagaac cctgttctta ggggagtgga cactgggcaa tccagggccc tctcagagg 360  
 aagcgggggt tgcgccaggg tcccagggc tgtgcgaaca ccggggagct gtttttgga 420  
 gaaggctcta ggctgaccgt actgggtaa 449

<210> 256  
 <211> 451  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TCRBJ2S2

<400> 256  
 ctgtgctct acaatgagca gttcttcggg ccagggacac ggctcaccgt gctaggttag 60  
 aagggggctc caggtgggag agaggggtgag cagcccagcc tgcacgacc cagaaccctg 120  
 ttcttagggg agtgacact gggcaatcca gggcctctct cgagggaagc ggggttgcg 180  
 ccagggtccc cagggtctg cgaacaccgg ggagctgttt ttggagaag gctctaggct 240  
 gaccgtactg ggtaaggagg cggttggggc tccggagagc tccgagagg cgggatgggc 300  
 agaggtaagc agctgcccc ctctgagagg ggctgtgctg agaggcgctg ctggcgctct 360  
 gggcggagga ctctggttc tgggtgctgg gagagcagat gggctctcag cggtggaag 420  
 gaccgagct gactctggga cagcagagcg g 451

<210> 257

<211> 449  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TCRBJ2S3

<400> 257  
 gggcgggatg ggcagaggtg agcagctgcc ccactctgag aggggctgtg ctgagaggcg 60  
 ctgctgggcg tctgggcgga ggactcctgg ttctgggtgc tgggagagcg atggggctct 120  
 cagcgggtggg aaggaccgga gctgagtctg ggacagcaga gcgggcagca ccggtttttg 180  
 tcttgggcct ccaggctgtg agcacagata cgcagtattt tggcccaggc acccggtga 240  
 cagtgtctcg taagcggggg ctcccgtga agccccgaa ctggggaggg ggcgccccgg 300  
 gacgccgggg gcgtcgcagg gccagtttct gtgccgcgc tcggggctgt gagcaaaaa 360  
 cattcagtac ttcggcgccg ggaccggct ctcagtctg ggtaagctgg ggccgcccgg 420  
 ggaccgggga cgagactgcg ctcggttt 449

<210> 258  
 <211> 450  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TCRBJ2S4

<400> 258  
 gacagcagag cgggcagcac cggttttgt cctgggcctc caggctgtga gcacagatac 60  
 gcagtatttt ggcccaggca cccggctgac agtgctcggg aagcgggggc tcccgtgaa 120  
 gccccggaac tggggagggg gcgccccggg acgccggggg cgtcgcaggg ccagtttctg 180  
 tgccgcgtct cggggctgtg agcaaaaaac attcagtact tcggcgccgg gaccggctc 240  
 tcagtctgg gtaagctggg gccgccgggg gaccggggac gagactgcgc tcgggtttt 300  
 gtgcggggct cgggggccgt gaccaagaga cccagtactt cgggccaggc acgcggctcc 360  
 tgggtctcgg tgagcgcggg ctgctggggc gcgggcgcgg gcggcttggg tctggtttt 420  
 gcggggagtc cccgggctgt gctctggggc 450

<210> 259

<211> 448  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TCRBJ2S5

<400> 259  
 cccccggaact ggggaggggg cgccccggga cgccgggggc gtcgagggc cagtttctgt 60  
 gccgctctc ggggctgtga gccaaaaaca ttcagtactt eggcgccggg acccgctct 120  
 cagtgtggg taagctgggg ccgccggggg accggggacg agactgcgct cgggttttg 180  
 tgcggggctc gggggccgtg accaagagac ccagtacttc gggccaggca cgcgctcct 240  
 ggtgctcggg gagcgcgggc tgctggggcg cgggcgcggg cggcttgggt ctggttttg 300  
 cggggagtcc ccgggctgtg ctctggggcc aacgtctga cttcggggc cggcagcagg 360  
 ctgaccgtgc tgggtgagtt ttcgctgggac caccggggcg gcgggattca ggtggaaggc 420  
 ggcggctgct tcgctggcacc cggctcggg 448

<210> 260  
 <211> 453  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TCRBJ2S6

<400> 260  
 cagtgtggg taagctgggg ccgccggggg accggggacg agactgcgct cgggttttg 60  
 tgcggggctc gggggccgtg accaagagac ccagtacttc gggccaggca cgcgctcct 120  
 ggtgctcggg gagcgcgggc tgctggggcg cgggcgcggg cggcttgggt ctggttttg 180  
 cggggagtcc ccgggctgtg ctctggggcc aacgtctga cttcggggc cggcagcagg 240  
 ctgaccgtgc tgggtgagtt ttcgctgggac caccggggcg gcgggattca ggtggaaggc 300  
 ggcggctgct tcgctggcacc cggctcggcc ctgtgtggg agacctgggc tgggtcccca 360  
 ggggtgggcag gagctcgggg agccttagag gtttgcattc gggggtgcac ctccgtgctc 420  
 ctacgagcag tacttcgggc cgggcaccag gct 453

<210> 261

<211> 447  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TCRBJ2S7

<400> 261  
 tgacttccgg ggccggcagc aggctgaccg tgctgggtga gtttcgagg gaccaccgg 60  
 gggcggggat tcaggtgga ggcggcggt gcttcgggc acccggtccg gccctgtgt 120  
 gggagacctg ggctgggtcc ccagggtggg caggagctcg gggagcctta gaggtttgca 180  
 tgcgggggtg cacctccgtg ctctacgag cagtactcg ggccgggac caggctcacg 240  
 gtcacaggtg agattcggc gtctccac ctccagccc ctcggtccc ggagtcggag 300  
 ggtggaccgg agctggagga gctgggtgc cggggtcagc tctgcaaggt cacctcccc 360  
 ctctgggga aagactgggg aagagggagg ggggtggggag gtgctcagag tccggaagc 420  
 tgagcagagg gcgagccac ttttaa 447

<210> 262  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV1-46\*02

<400> 262  
 caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggt 60  
 tctgcaagg catctggata cacctcaac agctactata tgactgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagt gatgggaata atcaacccta gtggtgtag cacaagctac 180  
 gcacagaagt tccaggcag agtcacatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 263  
 <211> 260  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV1/или15-5\*01



<400> 263  
 agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc ttcaccagct 60  
 actgtatgca ctgggtgcac caggtccatg cacaagggct tgagtggatg ggattggtg 120  
 gccctagtga tggcagcaca agctatgcac agaagtcca ggccagagtc accataacca 180  
 gggacacatc catgagcaca gcctacatgg agctaagcag tctgagatct gaggacacgg 240  
 ccatgtatta ctgtgtgaga 260

<210> 264  
 <211> 294  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV1/или15-5\*03

<400> 264  
 caggtacagc tggcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
 tctgcaagg ctctggata cacctcacc aactactgta tgactgggt gcgccaggtc 120  
 catgcacaag ggcttgagtg gatgggattg gtgtgccta gtgatggcag cacaaagctat 180  
 gcacaaaagt tccagggcag agtcaccata accagggaca catccatgag cacagcctac 240  
 atggagctaa gcagtctgag atctgaggac acggccatgt attactgtgt gaga 294

<210> 265  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV1/или15-9\*01

<400> 265  
 caggtacagc tgatcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaggatc 60  
 tctgcaagg ctctggata cacctcacc agctactgta tgactgggt gtgccaggcc 120  
 catgcacaag ggcttgagtg gatgggattg gtgtgccta gtgatggcag cacaaagctat 180  
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccata accagggaca catccatggg cacagcctac 240  
 atggagctaa gcagcctgag atctgaggac acggccatgt attactgtgt gagaga 296

<210> 266  
 <211> 260  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV1-c\*01

<400> 266  
 ggaagtctgg ggcctcagtg aaagtctcct gtagttttc tgggtttacc atcaccagct 60  
 acggataca ttgggtgcaa cagtcccctg gacaagggtc tgagtggatg ggatggatca 120  
 accctggcaa tggtagccca agctatgcca agaagtttca gggcagattc accatgacca 180  
 gggacatgtc sasaaccasa gcctacacag acctgagcag cctgacatct gaggacatgg 240  
 ctgtgtatta ctatgcaaga 260

<210> 267  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV1-NL1\*01

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (136)..(136)  
 <223> n представляет собой а, с, г, или t

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (253)..(253)  
 <223> n представляет собой а, с, г, или t

<400> 267  
 caggttcagc tgtgacagcc tgggtccag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60  
 tctgtctagg ctccagata saccttcacc aaatacttta cacgggtgggt gtgacaaagc 120  
 cctggacaag ggcatnagtg gatgggatga atcaaccctt acaacgataa cacacactac 180  
 gcacagacgt tctggggcag agtcaccatt accagtgaca ggtccatgag cacagcctac 240  
 atggagctga gcngcctgag atccgaagac atggtcgtgt attactgtgt gagaga 296

<210> 268  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV1-58\*01

<400> 268  
 caaatgcagc tggcgcagtc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggacctc agtgaaggtc 60  
 tcttcaagg cttctggatt cacctttact agctctgctg tgcagtgggt gcgacaggct 120  
 cgtggacaac gccttgagtg gataggatgg atcgtcgttg gcagtggtaa cacaaactac 180  
 gcacagaagt tccaggaaag agtcaccatt accagggaca tgtccacaag cacagcctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atccgaggac acggccgtgt attactgtgc ggcaga 296

<210> 269  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV1-58\*02

<400> 269  
 caaatgcagc tggcgcagtc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggacctc agtgaaggtc 60  
 tcttcaagg cttctggatt cacctttact agctctgcta tgcagtgggt gcgacaggct 120  
 cgtggacaac gccttgagtg gataggatgg atcgtcgttg gcagtggtaa cacaaactac 180  
 gcacagaagt tccaggaaag agtcaccatt accagggaca tgtccacaag cacagcctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atccgaggac acggccgtgt attactgtgc ggcaga 296

<210> 270  
 <211> 275  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV1-69\*03

<400> 270  
 caggtgcagc tggcgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
 tcttcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatccta tctttggtac agcaaaactac 180  
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240  
atggagctga gcagcctgag atctgatgac acggc 275

<210> 271  
<211> 233  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: IGHV1-69\*07

<400> 271  
agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc ttcagcagct 60  
atgctatcag ctgggtgcga caggcccctg gacaagggtc tgagtggatg ggaaggatca 120  
tcctatctt tggtagcga aactacgcac agaagtcca gggcagagtc acgattaccg 180  
cggacgaatc cagcagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct gag 233

<210> 272  
<211> 296  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: IGHV1-69\*12

<400> 272  
caggtccagc tggtagcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
tctgcaagg ctctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120  
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatccta tctttggtac agcaaaactac 180  
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240  
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 273  
<211> 294  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV1-69\*05

<400> 273

caggtccagc tggcgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagt gatgggaggg atcatcccta tctttgttac agcaaaactac 180  
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accacggacg aatccacgag cacagcctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gaga 294

<210> 274

<211> 296

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV1-69\*13

<400> 274

caggtccagc tggcgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60  
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagt gatgggaggg atcatcccta tctttgttac agcaaaactac 180  
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 275

<211> 296

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV1-69\*01

<400> 275

caggtgcagc tggcgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagt gatgggaggg atcatcccta tctttgttac agcaaaactac 180  
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 276  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV1-69\*06

<400> 276  
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
 tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttgttac agcaaaactac 180  
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 277  
 <211> 294  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV1-69\*02

<400> 277  
 caggtccagc tgggtgcaatc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
 tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatacta tcagctgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaaactac 180  
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gaga 294

<210> 278  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV1-69\*08

<400> 278  
 caggtccagc tgggtgcaatc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tctgcaagg ctctggagg caccttcagc agctatacta tcagctgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagt gatgggaagg atcatccta tccttggtac agcaaactac 180  
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 279  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV1-69\*04

<400> 279  
 caggtccagc tggcgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
 tctgcaagg ctctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagt gatgggaagg atcatccta tccttggtat agcaaactac 180  
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 280  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV1-69\*11

<400> 280  
 caggtccagc tggcgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
 tctgcaagg ctctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagt gatgggaagg atcatccta tccttggtac agcaaactac 180  
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 281  
 <211> 296

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV1-69\*09

<400> 281

caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagt gatgggaagg atcatccta tccttggtat agcaaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccctgt attactgtgc gagaga 296

<210> 282

<211> 296

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV1-69\*10

<400> 282

caggtccagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagt gatgggagg atcatccta tccttggtat agcaaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccctgt attactgtgc gagaga 296

<210> 283

<211> 294

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV1-f\*01

<400> 283

gaggtccagc tgggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60

tcctgcaagg ttctggata caccttcacc gactactaca tgcactgggt gcaacaggcc 120

cctggaaaag ggcttgagt gatgggactt gttgatcctg aagatggtga aacaatatac 180



gcagagaagt tccagggcag agtcaccata accgcggaca cgtctacaga cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aaca 294

<210> 284

<211> 233

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV1-f\*02

<400> 284

agaagcctgg ggctacagtg aaaatctcct gcaaggttc tggatacacc ttcaccgact 60

actacatgca ctgggtgcaa caggcccctg gaaaagggtc tgagtggatg ggacttgttg 120

atcctgaaga tggagaaca atatatgcag agaagttcca gggcagagtc accataaccg 180

eggacacgtc tacagacaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct gag 233

<210> 285

<211> 296

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV1-24\*01

<400> 285

caggtccagc tggtagcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tctgcaagg ttccggata caccctcact gaattatcca tgcactgggt gcgacaggct 120

cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt ttgatcctg aagatggtga aacaatctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aacaga 296

<210> 286

<211> 294

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV7-4-1\*01

<400> 286  
 caggtgcagc tgggtgcaatc tgggtctgag ttgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60  
 tcttgaagg cttctggata caccttcaact agctatgcta tgaattgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacacca aactgggaa cccaacgtat 180  
 gccagggtc tcacaggacg gttgtcttc tcttggaca cctctgcag cacggcatat 240  
 ctgcagatct gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc gaga 294

<210> 287  
 <211> 274  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV7-4-1\*03

<400> 287  
 caggtgcagc tgggtgcaatc tgggtctgag ttgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60  
 tcttgaagg cttctggata caccttcaact agctatgcta tgaattgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacacca aactgggaa cccaacgtat 180  
 gccagggtc tcacaggacg gttgtcttc tcttggaca cctctgcag cacggcatat 240  
 ctgcagatca gcagcctaaa ggctgaggac actg 274

<210> 288  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV7-4-1\*02

<400> 288  
 caggtgcagc tgggtgcaatc tgggtctgag ttgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60  
 tcttgaagg cttctggata caccttcaact agctatgcta tgaattgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacacca aactgggaa cccaacgtat 180  
 gccagggtc tcacaggacg gttgtcttc tcttggaca cctctgcag cacggcatat 240  
 ctgcagatca gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 289  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV7-81\*01

<400> 289  
 caggtgcagc tggcgcagtc tggccatgag gtgaagcagc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
 tcctgcaagg ctctgggta cagtttacc acctatggta tgaattgggt gccacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg ttaaacacct aactgggaa cccaacatat 180  
 gcccagggct tcacaggacg gttgtcttc tccatggaca cctctgccag cacagcatac 240  
 ctgcagatca gcagcctaaa ggctgaggac atggccatgt attactgtgc gagata 296

<210> 290  
 <211> 289  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV7-40\*03

<400> 290  
 ctgcagctgg tgcagtctgg gcctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc 60  
 tataagtctt ctggttacac cttaccatc tatggtatga attgggtatg atagaccct 120  
 ggacagggct ttgagtggat gtgatggatc atcacctaca ctgggaacc aacgtatacc 180  
 cacggcttca caggatgggt tgtctctcc atggacacgt ctgcagcac ggcgtgtctt 240  
 cagatcagca gcctaaaggc tgaggacacg gccgagtatt actgtgcca 289

<210> 291  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV5-51\*01

<400> 291  
 gaggtgcagc tggcgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60  
 tcctgtaagg gttctggata cagcttacc agctactgga tcggctgggt gcgccaagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180  
 agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240  
 ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgt attactgtgc gagaca 296

<210> 292  
 <211> 245  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV5-51\*05

<400> 292  
 aaaagcccgg ggagtctctg aagatctcct gtaagggttc tggatacagc ttaccagct 60  
 actggatcgg ctgggtgcgc cagatgccca ggaaaggcct ggagtggatg gggatcatct 120  
 atcctggtga ctctgatacc agatacagcc cgtccttcca aggccaggtc accatctcag 180  
 ccgacaagtc catcagcacc gcctacctgc agtggagcag cctgaaggcc tcggacaccg 240  
 ccatg 245

<210> 293  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV5-51\*02

<400> 293  
 gaggtgcagc tgggtcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60  
 tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga ccggctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag gcttggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180  
 agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240  
 ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgt attactgtgc gagaca 296

<210> 294  
 <211> 294  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV5-51\*03

&lt;400&gt; 294

gaggtgcagc tggtagcagc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc 60  
tctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120  
cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180  
agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240  
ctgcagtgga gcagcctgaa ggctcggac accgcatgt attactgtgc gaga 294

&lt;210&gt; 295

&lt;211&gt; 294

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV5-51\*04

&lt;400&gt; 295

gaggtgcagc tggtagcagc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc 60  
tctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120  
cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180  
agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agcccatcag caccgcctac 240  
ctgcagtgga gcagcctgaa ggctcggac accgcatgt attactgtgc gaga 294

&lt;210&gt; 296

&lt;211&gt; 294

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV5-a\*01

&lt;400&gt; 296

gaagtgcagc tggtagcagc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaggatc 60  
tctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcagctgggt gcgccagatg 120  
cccgggaaag gcctggagtg gatggggagg attgatccta gtgactctta taccaactac 180  
agcccgtcct tccaaggcca cgtcaccatc tcagctgaca agtccatcag cactgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gaga 294

<210> 297

<211> 294

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV5-a\*03

<400> 297

gaagtgcagc tggtagcagtc cggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcagctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggagg attgatccta gtgactctta taccaactac 180

agcccgtcct tccaaggcca cgtcaccatc tcagctgaca agtccatcag cactgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gaga 294

<210> 298

<211> 294

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV5-a\*04

<400> 298

gaagtgcagc tggtagcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcagctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggagg attgatccta gtgactctta taccaactac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagctgaca agtccatcag cactgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gaga 294

<210> 299

<211> 295

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV5-a\*02

<400> 299  
 gaagtgcagc tggctgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60  
 tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcagctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag gcttggagtg gatggggagg attgatccta gtgactctta taccaactac 180  
 agccctcct tccaaggcca cgtcaccatc tcagctgaca agtccatcag cactgcctac 240  
 ctgcagtgga gcagcctgaa ggctcggaca ccgcatgta ttactgtgcg agaca 295

<210> 300  
 <211> 294  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV5-78\*01

<400> 300  
 gaggtgcagc tggctgcagtc tgcagcagag gtgaaaagac ccggggagtc tctgaggatc 60  
 tcctgtaaga cttctggata cagctttacc agctactgga tccactgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag aactggagtg gatggggagc atctatcctg ggaactctga taccagatac 180  
 agcccatcct tccaaggcca cgtcaccatc tcagccgaca gctccagcag caccgcctac 240  
 ctgcagtgga gcagcctgaa ggctcggac gccgcatgt attattgtgt gaga 294

<210> 301  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-11\*01

<400> 301  
 caggtgcagc tggctggagtc tgggggaggc ttgtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120  
 ccagggaagg ggctggagtg ggttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac 180  
 gcagactctg tgaagggccg attcacatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 302  
 <211> 294  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-11\*03

<400> 302  
 caggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120  
 ccagggaagg ggctggagtg ggttcatcac attagtagta gtagtagta cacaaactac 180  
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcctgtg attactgtgc gaga 294

<210> 303  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-21\*01

<400> 303  
 gaggtgcagc tgggtgagtc tgggggaggc ctgtcaagc ctgggggggc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagta catatactac 180  
 gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcctgtg attactgtgc gagaga 296

<210> 304  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-21\*02

<400> 304  
 gaggtgcaac tgggtgagtc tgggggaggc ctgtcaagc ctgggggggc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120



ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180  
 gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 305  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-48\*01

<400> 305  
 gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtagtagtac catatactac 180  
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctcaactgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 306  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-48\*02

<400> 306  
 gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtagtagtac catatactac 180  
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctcaactgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agaccaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 307  
 <211> 293  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV3-h\*01

&lt;400&gt; 307

gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tctctgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgaactgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtaccat atactacgca 180  
gactctgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaactc actgtatctg 240  
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag aga 293

&lt;210&gt; 308

&lt;211&gt; 293

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV3-h\*02

&lt;400&gt; 308

gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tctctgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgaactgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtaccat atactacgca 180  
gactctgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaactc actgtatctg 240  
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtttatt actgtgcgag aga 293

&lt;210&gt; 309

&lt;211&gt; 296

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV3-48\*03

&lt;400&gt; 309

gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggagggtc cctgagactc 60  
tctctgcag cctctggatt caccttcagt agttatgaaa tgaactgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac 180  
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgttt attactgtgc gagaga 296

<210> 310

<211> 292

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3/или16-8\*01

<400> 310

gaggtgcagc tggaggagtc tggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactg 60

tcctgtccag cctctggatt caccttcagt aaccactaca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gactggagtg ggttcatac attagtggtg atagtggtta cacaaactac 180

gcagactctg tgaaggccg atcaccatc tccagggaca acgccaataa ctaccgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgt ga 292

<210> 311

<211> 292

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3/или16-9\*01

<400> 311

gaggtgcagc tggaggagtc tggaggagc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtcagc cctctggatt caccttcagt aaccactaca cgagctgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg gactggagtg ggttcatac agtagtggtg atagtggtta cacaaactac 180

gcagactctg tgaaggccg atcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgt ga 292

<210> 312

<211> 293

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-13\*01

<400> 312  
gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120  
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtactg ctggtgacac atactatcca 180  
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240  
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag aga 293

<210> 313  
<211> 291  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: IGHV3-13\*03

<400> 313  
gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtcag cctgtggatt caccttcagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120  
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtactg ctggtgacac atactatcca 180  
ggctccgtga agggccaatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240  
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag a 291

<210> 314  
<211> 293  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: IGHV3-13\*02

<400> 314  
gaggtgcatc tggaggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctgggggggc cctgagactc 60  
tcctgtcag cctctggatt caccttcagt aactacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120  
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagcc aatggtactg ctggtgacac atactatcca 180  
ggctccgtga aggggcgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240  
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag aga 293

<210> 315  
 <211> 123  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-47\*02

<400> 315  
 atactatgca gactccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaagtc 60  
 cttgtatctt caaatgaaca gcctgatagc tgaggacatg gctgtgtatt attgtgcaag 120  
 aga 123

<210> 316  
 <211> 282  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-47\*03

<400> 316  
 gaggatcagc tggaggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgagacc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cgccttcagt agctatgttc tgcactgggt tcgccgggct 120  
 ccaggggaagg gtccggagtg ggtatcagct attgttactg gtggtgatac atactatgca 180  
 gactccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaagtc cttgtatctc 240  
 aatgaacag cctgatagct gaggacatgg ctgtgtatta tg 282

<210> 317  
 <211> 291  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-47\*01

<400> 317  
 gaggatcagc tggaggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgcgacc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cgccttcagt agctatgttc tgcactgggt tcgccgggct 120  
 ccaggggaagg gtctggagtg ggtatcagct attgttactg gtggtgatac atactatgca 180  
 gactccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaagtc cttgtatctt 240

catatgaaca gcctgatagc tgaggacatg gctgtgtatt attgtgcaag a 291

<210> 318

<211> 291

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3/или16-10\*01

<400> 318

gaggttcagc tgggtcagtc tgggggaggc ttgttacatc ctggggggtc cctgagactc 60

tctgtgcag gctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt tcgccaggct 120

ccaggaaaag gtctggagtg ggtatcagct attgttactg gtggtggcac atactatgca 180

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaactc cttgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacatg gctgtgtatt actgtgcaag a 291

<210> 319

<211> 291

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3/или16-10\*02

<400> 319

gaggttcagc tgggtcagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctgtgcag gctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt tcgccaggct 120

ccaggaaaag gtctggagtg ggtatcagct attgttactg gtggtggcac atactatgca 180

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaactc cttgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacatg gctgtgtatt actgtgcaag a 291

<210> 320

<211> 296

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-62\*01

<400> 320  
gaggtgcagc tggaggagtc tggggaaggc ttgtccagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctctgcta tgcactgggt ccgccaggct 120  
ccaagaaagg gttgtagt ggtctcagtt attagtacaa gtggtgatac cgtactctac 180  
acagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccagaa ttcactgtct 240  
ctgcaaatga acagcctgag agccgagggc acagttgtgt actactgtgt gaaaga 296

<210> 321  
<211> 296  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: IGHV3-64\*01

<400> 321  
gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttgtccagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg gactggaata tgttcagct attagtagta atgggggtag cacatattat 180  
gcaaacctcg tgaagggcag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctcaaatgg gcagcctgag agctgaggac atggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 322  
<211> 296  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: IGHV3-64\*02

<400> 322  
gaggtgcagc tggaggagtc tggggaaggc ttgtccagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg gactggaata tgttcagct attagtagta atgggggtag cacatattat 180  
gcagactctg tgaagggcag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctcaaatgg gcagcctgag agctgaggac atggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 323  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-64\*03

<400> 323  
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttgtccagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgttcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg gactggaata tgttcagct attagtagta atgggggtag cacatactac 180  
 gcagactcag tgaagggcag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 gtccaaatga gcagtctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgt gaaaga 296

<210> 324  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-64\*05

<400> 324  
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttgtccagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgttcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg gactggaata tgttcagct attagtagta atgggggtag cacatactac 180  
 gcagactcag tgaagggcag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 gttcaaatga gcagtctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgt gaaaga 296

<210> 325  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-64\*04

<400> 325  
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttgtccagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgttcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120



ccaggaagg gactggaata tgttcagct attagtagta atggggtag cacatactac 180  
gcagactcag tgaagggcag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 326  
<211> 296  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: IGHV3-16\*01

<400> 326  
gaggtacaac tggaggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tctgtgcag cctctggatt cacctcagt aacagtgaca tgaactgggc ccgcaaggct 120  
ccaggaaagg ggctggagtg ggtatcgggt gttagtga atggcagtag gacgcactat 180  
gtggactccg tgaagcgccg attcatcacc tccagagaca attccaggaa ctccctgtat 240  
ctgcaaaaaga acagacggag agccgaggac atggctgtgt attactgtgt gaaaa 296

<210> 327  
<211> 296  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: IGHV3-16\*02

<400> 327  
gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tctgtgcag cctctggatt cacctcagt aacagtgaca tgaactgggc ccgcaaggct 120  
ccaggaaagg ggctggagtg ggtatcgggt gttagtga atggcagtag gacgcactat 180  
gtggactccg tgaagcgccg attcatcacc tccagagaca attccaggaa ctccctgtat 240  
ctgcaaaaaga acagacggag agccgaggac atggctgtgt attactgtgt gaaaa 296

<210> 328  
<211> 294  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3/или16-15\*02

<400> 328

gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttgtccagc ctggggggtc cctgagacac 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aacagtgaca tgaactgggt cctctaggct 120  
 ccaggaaagg ggctggagtg ggtctcgggt attagtggga atggcggtaa gacgcactat 180  
 gtggactccg tgaagggccca attaccatc tccagagaca attccagcaa gtcctgtat 240  
 ctgcaaaaaga acagacagag agccaagac atggccgtgt attactgtgt gaga 294

<210> 329

<211> 294

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3/или16-16\*01

<400> 329

gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttgtccagc ctggggggtc cctgagacac 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aacagtgaca tgaactgggt cctctaggct 120  
 ccaggaaagg ggctggagtg ggtctcggat attagtggga atggcggtaa gacgcactat 180  
 gtggactccg tgaagggccca attaccatc tccagagaca attccagcaa gtcctgtat 240  
 ctgcaaaaaga acagacagag agccaaggac atggccgtgt attactgtgt gaga 294

<210> 330

<211> 296

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3/или16-15\*01

<400> 330

gaagtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttgtccagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctgtatt caccttcagt aacagtgaca taaactgggt cctctaggct 120  
 ccaggaaagg ggctggagtg ggtctcgggt attagtggga atggcggtaa gacgcactat 180  
 gtggactccg tgaagggccca atttccatc tccagagaca attccagcaa gtcctgtat 240

ctgcaaaaga acagacagag agccaaggac atggccgtgt attactgtgt gaaaa 296

<210> 331

<211> 296

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-19\*01

<400> 331

acagtgcagc tggtagtc tgggggagc ttgtagagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctgtgcag cctctggatt cacctcagt aacagtgaca tgaactgggt ccgccaggt 120

ccaggaaagg ggctggagt ggtatcgggt gtagttgga atggcagtag gacgcactat 180

gcagactctg tgaagggccg atcatcacc tccagagaca attccaggaa cttcctgtat 240

cagcaaatga acagcctgag gcccgaggac atggctgtgt attactgtgt gaaaa 296

<210> 332

<211> 296

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-35\*01

<400> 332

gaggtgcagc tggtagtc tgggggagc ttgtacagc ctgggggatc cctgagactc 60

tctgtgcag cctctggatt cacctcagt aacagtgaca tgaactgggt ccatcaggct 120

ccaggaaagg ggctggagt ggtatcgggt gtagttgga atggcagtag gacgcactat 180

gcagactctg tgaagggccg atcatcacc tccagagaca attccaggaa caccctgtat 240

ctgcaaacga atagcctgag gcccgaggac acggctgtgt attactgtgt gaaaa 296

<210> 333

<211> 298

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-43\*01

&lt;400&gt; 333

gaagtgcagc tggaggagtc tgggggagtc gtgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt ccgtcaagct 120  
 ccggggaagg gtctggagtg ggtctctctt attagttggg atggtggtag cacatactat 180  
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acagcaaaaa ctcctgtat 240  
 ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac accgccttgt attactgtgc aaaagata 298

&lt;210&gt; 334

&lt;211&gt; 294

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV3-43\*02

&lt;400&gt; 334

gaagtgcagc tggaggagtc tgggggagtc gtgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccgtcaagct 120  
 ccaggggaagg gtctggagtg ggtctctctt attagttggg atggtggtag cacatactat 180  
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acagcaaaaa ctcctgtat 240  
 ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac accgccttgt attactgtgc aaaa 294

&lt;210&gt; 335

&lt;211&gt; 298

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV3-9\*01

&lt;400&gt; 335

gaagtgcagc tggaggagtc tgggggagtc ttgtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120  
 ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180  
 ggggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcctgtat 240  
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac accgccttgt attactgtgc aaaagata 298

<210> 336  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-20\*01

<400> 336  
 gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120  
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtgtag cacaggttat 180  
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240  
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt atcactgtgc gagaga 296

<210> 337  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-74\*01

<400> 337  
 gaggtgcagc tggaggagtc cgggggaggc ttagttcagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctactgga tgcactgggt ccgccaagct 120  
 ccaggggaagg ggctgggtg ggtctcacgt attaatagtg atgggagtag cacaagctac 80  
 gcggactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aagaga 296

<210> 338  
 <211> 294  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-74\*02

<400> 338  
 gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttagttcagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctactgga tgcactgggt ccgccaagct 120

ccaggaagg ggctggttg ggtctcacgt attaatagtg atgggagtag cacaagctac 180  
 gcggactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aaga 294

<210> 339  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-74\*03

<400> 339  
 gaggtgcagc tggaggagtc cgggggaggc ttagttcagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctactgga tgcactgggt ccgccaagct 120  
 ccaggaagg ggctggttg ggtctcacgt attaatagtg atgggagtag cacaacgtac 180  
 gcggactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aagaga 296

<210> 340  
 <211> 294  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3/или16-13\*01

<400> 340  
 gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttagtacagc ctggagggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctactgga tgcactgggt ccgccaagct 120  
 ccaggaagg ggctggttg ggtctcacgt attaatagtg atgggagtag cacaagctac 180  
 gcagactcca tgaaggcca attcaccatc tccagagaca atgctaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac atggctgtgt attactgtac taga 294

<210> 341  
 <211> 294  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV3/или16-14\*01

&lt;400&gt; 341

gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttagtacagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctactgga tgcactgggt ccgccaatct 120

ccagggaagg ggctgggtg agtctcacgt attaatagtg atgggagtag cacaagctac 180

gcagactcct tgaagggcca attcaccatc tccagagaca atgctaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac atggctgtgt attactgtac taga 294

&lt;210&gt; 342

&lt;211&gt; 296

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV3-30\*01

&lt;400&gt; 342

caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtggccagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

&lt;210&gt; 343

&lt;211&gt; 294

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV3-30\*08

&lt;400&gt; 343

caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtggccagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctgcatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaga 294

<210> 344

<211> 296

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-30\*17

<400> 344

caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccgggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg atcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 345

<211> 296

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-30\*11

<400> 345

caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt cacctcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg atcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 346

<211> 296

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-30\*10



<400> 346  
 caggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180  
 acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 347  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-30\*16

<400> 347  
 caggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggcc 120  
 ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 348  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-30\*15

<400> 348  
 caggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240  
 ctgcaaatga gcagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 349  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-30\*07

<400> 349  
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 350  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-30\*04

<400> 350  
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 351  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-30\*09

<400> 351  
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 352  
<211> 296  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: IGHV3-30\*14

<400> 352  
caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
tctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120  
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
cttcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 353  
<211> 294  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: IGHV3-30-3\*01

<400> 353  
caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
tctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120  
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaga 294

<210> 354  
<211> 296  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV3-30-3\*02

&lt;400&gt; 354

caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ggtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaga 296

&lt;210&gt; 355

&lt;211&gt; 296

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV3-30\*03

&lt;400&gt; 355

caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ggtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

&lt;210&gt; 356

&lt;211&gt; 296

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV3-30\*18

&lt;400&gt; 356

caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ggtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaga 296

<210> 357

<211> 296

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-30\*06

<400> 357

caggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc gtgtccagc ctgggaggc cctgagactc 60

tctgtgcag cgtctggatt cacctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctagagt ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 358

<211> 296

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-30\*12

<400> 358

caggtgcagc tggtagagtc tggggggggc gtgtccagc ctgggaggc cctgagactc 60

tctgtgcag cgtctggatt cacctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctagagt ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 359

<211> 296

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-30\*19

<400> 359  
 caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg atccaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 360  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-33\*05

<400> 360  
 caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180  
 gcagactccg tgaagggccg atccaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 361  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-30\*05

<400> 361  
 caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg atccaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agctgagggc acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 362  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-30\*13

<400> 362  
 caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa caggctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 363  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-33\*01

<400> 363  
 caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 364  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-33\*04

<400> 364  
 caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atatggtatg acggaagtaa taaatactat 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 365  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-33\*02

<400> 365  
 caggtacagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tctctgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180  
 gcagactccg cgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccacgaa cacgctgttt 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 366  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-33\*03

<400> 366  
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tctctgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaga 296

<210> 367  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность



&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV3-30\*02

&lt;400&gt; 367

caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtgtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcattt atacggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaga 296

&lt;210&gt; 368

&lt;211&gt; 296

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV3-52\*01

&lt;400&gt; 368

gaggtgcagc tggaggagtc tgggtgaggc ttgtacagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctcctgga tgcactgggt ctgccaggct 120

ccggagaagg ggctggagtg ggtggccgac ataaagtgtg acggaagtga gaaatactat 180

gtagactctg tgaagggccg attgaccatc tccagagaca atgccaagaa ctccctctat 240

ctgcaagtga acagcctgag agctgaggac atgaccgtgt attactgtgt gagagg 296

&lt;210&gt; 369

&lt;211&gt; 294

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV3-52\*02

&lt;400&gt; 369

gaggtgcagc tggaggagtc tgggtgaggc ttgtacagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctcctgga tgcactgggt ctgccaggct 120

ccggagaagg ggcaggagtg ggtggccgac ataaagtgtg acggaagtga gaaatactat 180

gtagactctg tgaagggccg attgaccatc tccagagaca atgccaagaa ctccctctat 240

ctgcaagtga acagcctgag agctgaggac atgaccgtgt attactgtgt gaga 294

<210> 370

<211> 294

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-52\*03

<400> 370

gaggtgcagc tggctgagtc tgggtgaggc ttgtacagc ctggagggtc cctgagactc 60

tctgtgcag cctctggatt cacctcagt agctcctgga tgcactgggt ctgccaggct 120

ccggagaagg ggctggagtg ggtggccgac ataaagtgtg acggaagtga gaaatactat 180

gtagactctg tgaagggccg attgaccatc tccagagaca atgccaagaa ctccctctat 240

ctgcaagtga acagcctgag agctgaggac atgaccgtgt attactgtgt gaga 294

<210> 371

<211> 296

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-7\*01

<400> 371

gaggtgcagc tggctgagtc tgggggaggc ttgtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctgtgcag cctctggatt caccttagt agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccaggggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180

gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggtgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 372

<211> 294

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-7\*02

<400> 372  
gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttgtccagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tctgtgcag cctctggatt cacctttagt agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120  
ccagggaaag ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180  
gtggactctg tgaagggccg atcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaga 294

<210> 373  
<211> 296  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: IGHV3-23\*01

<400> 373  
gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120  
ccagggaaag ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaga 296

<210> 374  
<211> 296  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: IGHV3-23\*04

<400> 374  
gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120  
ccagggaaag ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaga 296

<210> 375  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-23\*02

<400> 375  
 gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180  
 ggagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcaagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaga 296

<210> 376  
 <211> 294  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-23\*03

<400> 376  
 gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagtt attatagcg gtggtagtag cacatactat 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagata attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaa 294

<210> 377  
 <211> 294  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-23\*05

<400> 377  
 gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attatagca gtgtagtag cacatactat 180  
 gcgactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attcaagaa cacgtgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaa 294

<210> 378  
 <211> 293  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-53\*01

<400> 378  
 gaggcagc tggaggagtc tggaggagtc ttgatccagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tctgtgcag cctctgggtt caccgtcagt agcaactaca tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagtt attatagcg gtgtagcac atactacgca 180  
 gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctt 240  
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgag aga 293

<210> 379  
 <211> 291  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-53\*02

<400> 379  
 gaggcagc tggaggagac tggaggagtc ttgatccagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tctgtgcag cctctgggtt caccgtcagt agcaactaca tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagtt attatagcg gtgtagcac atactacgca 180  
 gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctt 240  
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgag a 291

<210> 380  
 <211> 293  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV3-66\*03

&lt;400&gt; 380

gaggtgcagc tggaggagtc tggaggaggc ttgatccagc ctgggggggc cctgagactc 60

tctgtgcag cctctgggtt caccgtcagt agcaactaca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagtt atttatagct gtggtagcac atactacgca 180

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag aga 293

&lt;210&gt; 381

&lt;211&gt; 293

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV3-53\*03

&lt;400&gt; 381

gaggtgcagc tggaggagtc tggaggaggc ttgatccagc ctgggggggc cctgagactc 60

tctgtgcag cctctgggtt caccgtcagt agcaactaca tgagctgggt ccgccagcct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagtt atttatagcg gtggtagcac atactacgca 180

gactctgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtgtatt actgtgctag gga 293

&lt;210&gt; 382

&lt;211&gt; 293

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV3-66\*01

&lt;400&gt; 382

gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttgtccagc ctgggggggc cctgagactc 60

tctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agcaactaca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagtt atttatagcg gtggtagcac atactacgca 180

gactccgtga agggcagatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgagc aga 293

<210> 383  
 <211> 293  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-66\*04

<400> 383  
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggccagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tctgtgagc cctctggatt caccgtcagt agcaactaca tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagtt atttatagcg gtgtagcac atactagca 180  
 gactccgtga agggcagatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctt 240  
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgagc aca 293

<210> 384  
 <211> 291  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-66\*02

<400> 384  
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggccagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tctgtgagc cctctggatt caccgtcagt agcaactaca tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagtt atttatagcg gtgtagcac atactagca 180  
 gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctt 240  
 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacacg gctgtgtatt actgtgagc a 291

<210> 385  
 <211> 292  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-38\*01

<400> 385  
gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctagggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agcaatgaga tgagctggat ccgccaggct 120  
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtgggtg gtagcacata ctacgcagac 180  
tccaggaagg gcagattcac catctccaga gacaattcca agaacacgct gtatcttcaa 240  
atgaacaacc tgagagctga gggcacggcc gcgtattact gtgccagata ta 292

<210> 386  
<211> 292  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: IGHV3-38\*02

<400> 386  
gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctagggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agcaatgaga tgagctggat ccgccaggct 120  
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtgggtg gtagcacata ctacgcagac 180  
tccaggaagg gcagattcac catctccaga gacaattcca agaacacgct gtatcttcaa 240  
atgaacaacc tgagagctga gggcacggcc gtgtattact gtgccagata ta 292

<210> 387  
<211> 288  
<212> ДНК  
<213> Не природная последовательность

<220>  
<223> Искусственная ДНК: IGHV3-d\*01

<400> 387  
gaggtgcagc tggaggagtc tcggggagtc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agcaatgaga tgagctgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg gtctggagtg ggtctcatcc attagtgggtg gtagcacata ctacgcagac 180  
tccaggaagg gcagattcac catctccaga gacaattcca agaacacgct gcatcttcaa 240  
atgaacagcc tgagagctga ggacacggct gtgtattact gtaagaaa 288



<210> 388  
 <211> 294  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3/или16-12\*01

<400> 388  
 gaggtgcagc tggtagagtc tgggagaggc ttggcccagc ctggggggta cctaaaactc 60  
 tccgggtgcag cctctggatt caccgtcggg agctggtaca tgagctggat ccaccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctggagtg ggtctcatac attagtagta gtggtttag cacaaactac 180  
 gcagactctg tgaagggcag attcacatc tccacagaca actcaaagaa cacgctctac 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agtggaggac acggccgtgt attactgtgc aaga 294

<210> 389  
 <211> 302  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-15\*01

<400> 389  
 gaggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctggggggtc ccttagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180  
 gactacgctg caccctgtaa aggcagatc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240  
 ctgtatctgc aatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca 300  
 ga 302

<210> 390  
 <211> 302  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-15\*02

<400> 390  
 gaggtgcagc tggtagagtc tgggggagcc ttggtaaagc ctggggggtc ccttagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagt ggtggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180  
 gactacgctg cacccgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240  
 ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca 300  
 ga 302

<210> 391  
 <211> 302  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-15\*04

<400> 391  
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctggggggtc ccttagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagt ggtggccgt attgaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180  
 gactacgctg cacccgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240  
 ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca 300  
 ga 302

<210> 392  
 <211> 302  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-15\*05

<400> 392  
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctggggggtc ccttagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagt ggtggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180  
 gactacgctg cacccgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240  
 ctgtatctgc aaatgaacag tctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca 300

|  |     |
|--|-----|
| ga   | 302 |
| <210> 393  |     |
| <211> 302  |     |
| <212> ДНК  |     |
| <213> Не природная последовательность                              |     |
| <220>  |     |
| <223> Искусственная ДНК: IGHV3-15*06                               |     |
| <400> 393  |     |
| gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctggggggtc ccttagactc  | 60  |
| tctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt cggccaggct   | 120 |
| ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca | 180 |
| aaactagctg caccctgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacag    | 240 |
| ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca  | 300 |
| ga   | 302 |
| <210> 394  |     |
| <211> 302  |     |
| <212> ДНК  |     |
| <213> Не природная последовательность                              |     |
| <220>  |     |
| <223> Искусственная ДНК: IGHV3-15*07                               |     |
| <400> 394  |     |
| gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctggggggtc ccttagactc  | 60  |
| tctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgaactgggt cggccaggct   | 120 |
| ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca | 80  |
| gactacgctg caccctgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacag    | 240 |
| ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca  | 300 |
| ga   | 302 |
| <210> 395  |     |
| <211> 302  |     |
| <212> ДНК  |     |
| <213> Не природная последовательность                              |     |

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-15\*03

<400> 395

gaggtgcagc tggaggagtc tgccggagcc ttgtacagc ctggggggtc ccttagactc 60  
 tctgtgcag cctctggatt cacttgcaat aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtggccgt attaaaagca aagctaattg tgggacaaca 180  
 gactacgctg cacctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagttgattc aaaaaacacg 240  
 ctgtatctgc aatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca 300  
 ga 302

<210> 396

<211> 302

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-15\*08

<400> 396

gaggtgcagc tggaggagtc tgccggagcc ttgtacagc ctggggggtc ccttagactc 60  
 tctgtgcag cctctggatt cacttgcaat aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtggctgt attaaaagca aagctaattg tgggacaaca 180  
 gactacgctg cacctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240  
 ctgtatctgc aatgatcag cctgaaaacc gaggacacgg ccgtgtatta ctgtaccaca 300  
 gg 302

<210> 397

<211> 302

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-72\*01

<400> 397

gaggtgcagc tggaggagtc tgggggagcc ttgtccagc ctggagggtc cctgagactc 60  
 tctgtgcag cctctggatt cacctcagc gacctaca tggactgggt ccgccaggct 120

ccaggggaagg ggctggagtg ggttgccctg actagaaca aagctaacag ttacaccaca 180  
 gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaagaactca 240  
 ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga 300  
 ga 302

<210> 398  
 <211> 165  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-72\*02

<400> 398  
 accttcagt accactacat ggactgggtc cggcaggctc caggggaagg gctggagtgg 60  
 gttggccgta ctagaaca agctaacagc tacaccacag aatacgccgc gtctgtgaaa 120  
 ggagattca ccatctcaag agatgattca aagaactcac tgtat 165

<210> 399  
 <211> 300  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3/или15-7\*01

<400> 399  
 gaggtgcagc tggaggatc tgggggagc ttgtccagc ctgggggtc tctgagactc 60  
 tcatgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctgggt ccgccaggct 120  
 caagggaaag ggctagagt gtaggttta ataagaaca aagctaacag ttacacgaca 180  
 gaatatctg cgtctgtgaa aggcagactt accatctcaa gagaggattc aaagaacacg 240  
 atgtatctgc aaatgagcaa cctgaaaacc gaggacttgg ccgtgtatta ctgtgctaga 300

<210> 400  
 <211> 300  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3/или15-7\*03

<400> 400

gaggtgcagc tggtagc tgggggagc ttgtccagc ctgggggtc tctgagactc 60  
 tcatgtgcag cctctggatt cacctcagt gaccactaca tgagctgggt cgcaggct 120  
 caagggaag ggctagagt gtaggtta ataagaaca aagtaacag ttacagaca 180  
 gaatatgctg cgtctgtaa aggcagact accatctca gagaggattc aaagaacag 240  
 ctgtatctgc aatgagcag cctgaaaacc gaggacttg cgtgtatta ctgtctaga 300

<210> 401

<211> 300

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3/или15-7\*02

<400> 401

gaggtgcagc tggtagc tgggggagc ttgtccagc ctgggggtc tctgagactc 60  
 tcatgtgctg cctctggatt cacctcagt gaccactaca tgagctgggt cgcaggct 120  
 caagggaag ggctagagt gtaggtta ataagaaca aagtaacag ttacagaca 180  
 gaatatgctg cgtctgtaa aggcagact accatctca gagaggattc aaagaacag 240  
 ctgtatctgc aatgagcag cctgaaaacc gaggacttg cgtgtatta ctgtctaga 300

<210> 402

<211> 302

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-73\*01

<400> 402

gaggtgcagc tggtagc tgggggagc ttgtccagc ctgggggtc cctgaaactc 60  
 tcctgtgcag cctctgggtt cacctcagt ggctctgcta tgactgggt cgcaggct 120  
 tccgggaag ggctggagt ggtggcgt attagaagca aagtaacag ttacagaca 180  
 gcatatgctg cgtcgtgaa aggcaggtc accatctca gagatgattc aaagaacag 240  
 gcgtatctgc aatgaacag cctgaaaacc gaggacacgg cgtgtatta ctgtactaga 300

ca 302

<210> 403  
 <211> 302  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-73\*02

<400> 403  
 gaggtgcagc tggaggagtc cgggggaggc ttgtccagc ctggggggtc cctgaaactc 60  
 tctgtgcag cctctgggtt caccttcagt ggctctgcta tgcactgggt cggccaggct 120  
 tccgggaaag ggctggagtg ggttgccctg attagaagca aagctaacag ttacgcgaca 180  
 gcatatgctg cgtcggtgaa aggcagggtc accatctcca gagatgattc aaagaacacg 240  
 gcgtatctgc aatgaacag cctgaaaacc gaggacacgg ccgtgtatta ctgtactaga 300

ca 302

<210> 404  
 <211> 302  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-22\*01

<400> 404  
 gaggtgcac tggaggagtc tgggggagcc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tctgtgcag cctctggatt caccttcagt tactactaca tgagcggggt cggccaggct 120  
 cccgggaagg ggctggaatg ggtaggttc attagaaca aagctaattg tgggacaaca 180  
 gaatagacca cgtctgtgaa aggcagattc acaatctcaa gagatgattc caaaagcatc 240  
 acctatctgc aatgaagag cctgaaaacc gaggacacgg ccgtgtatta ctgtccaga 300

ga 302

<210> 405  
 <211> 302  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV3-22\*02

&lt;400&gt; 405

gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tactactaca tgagcggggc cggccaggct 120  
 cccgggaagg ggctggaatg ggtaggttc attagaaca aagctaattg tgggacaaca 180  
 gaatagacca cgtctgtgaa aggcagattc acaatctcaa gagatgattc caaaagcatc 240  
 acctatctgc aatgaagag cctgaaaacc gaggacacgg ccgtgtatta ctgtccaga 300  
 ga 302

&lt;210&gt; 406

&lt;211&gt; 302

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV3-71\*01

&lt;400&gt; 406

gaggtgcagc tggtaggagtc cgggggaggc ttgtccagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctgggt cggccaggct 120  
 cccgggaagg ggctggagtg ggtaggttc attagaaca aagctaattg tgggacaaca 180  
 gaatagacca cgtctgtgaa aggcagattc acaatctcaa gagatgattc caaaagcatc 240  
 acctatctgc aatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga 300  
 ga 302

&lt;210&gt; 407

&lt;211&gt; 302

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Не природная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Искусственная ДНК: IGHV3-49\*03

&lt;400&gt; 407

gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttgtacagc caggcggtc cctgagactc 60  
 tcctgtacag cttctggatt cacctttggg gattatgcta tgagctgggt cggccaggct 120



ccaggaagg ggctggagtg ggtaggtttc attagaagca aagcttatgg tgggacaaca 180  
 gaatacggcg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc caaaagcatc 240  
 gcctatctgc aatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtactaga 300  
 ga 302

<210> 408

<211> 302

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-49\*05

<400> 408

gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtaaagc cagggcggtc cctgagactc 60  
 tcctgtacag cttctggatt cacctttggt gattatgcta tgagctggft ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtaggtttc attagaagca aagcttatgg tgggacaaca 180  
 gaatacggcg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc caaaagcatc 240  
 gcctatctgc aatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtactaga 300  
 ga 302

<210> 409

<211> 302

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-49\*01

<400> 409

gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc 60  
 tcctgtacag cttctggatl cacctttggt gattatgcta tgagctggft ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtaggtttc attagaagca aagcttatgg tgggacaaca 180  
 gaatacggcg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatggttc caaaagcatc 240  
 gcctatctgc aatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtactaga 300  
 ga 302

<210> 410  
 <211> 302  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-49\*04  
  
 <400> 410  
 gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttgtacagc cagggcggtc cctgagactc 60  
 tcctgtacag cttctggatt cacctttggt gattatgcta tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtaggttc attagaagca aagcttatgg tgggacaaca 180  
 gaatacgcg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc caaaagcatc 240  
 gcctatctgc aatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtactaga 300  
 ga 302

<210> 411  
 <211> 302  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-49\*02  
  
 <400> 411  
 gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttgtacagc cagggcggtc cctgagactc 60  
 tcctgtacag cttctggatt cacctttggg tattatccta tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtaggttc attagaagca aagcttatgg tgggacaaca 180  
 gaatacgcg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc caaaagcatc 240  
 gcctatctgc aatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtactaga 300  
 ga 302

<210> 412  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-25\*01

<400> 412

gagatgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttgcaaaagc ctgcgtggtc cccgagactc 60  
 tctgtgcag cctctcaatt caccttcagt agctactaca tgaactgtgt ccgccaggct 120  
 ccagggaatg ggctggagtt ggtttgacaa gtaataccta atgggggtag cacatacctc 180  
 atagactccg gtaaggaccg attcaatacc tccagagata acgccaagaa cacacttcat 240  
 ctgcaaatga acagcctgaa aaccgaggac acggcctctc attagtgtac cagaga 296

<210> 413

<211> 296

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-25\*02

<400> 413

gagatgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggcaaaagc ctgcgtggtc cccgagactc 60  
 tctgtgcag cctctcaatt caccttcagt agctactaca tgaactgtgt ccgccaggct 120  
 ccagggaatg ggctggagtt ggtttgacaa gtaataccta atgggggtag cacatacctc 180  
 atagactccg gtaaggaccg attcaatacc tccagagata acgccaagaa cacacttcat 240  
 ctgcaaatga acagcctgaa aaccgaggac acggcctctc attagtgtac cagaga 296

<210> 414

<211> 294

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-25\*03

<400> 414

gagatgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggcaaaagc ctgcgtggtc cccgagactc 60  
 tctgtgcag cctctcaatt caccttcagt agctactaca tgaactgtgt ccgccaggct 120  
 ccagggaatg ggctggagtt ggtttgacaa gtaataccta atgggggtag cacatacctc 180  
 atagactccg gtaaggaccg attcaatacc tccagagata acgccaagaa cacacttcat 240  
 ctgcaaatga acagcctgaa aaccgaggac acggcctctc attagtgtac caga 294

<210> 415  
 <211> 298  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-63\*01

<400> 415  
 gaggtggagc tgatagagtc catagagggc ctgagacaac ttgggaagtt cctgagactc 60  
 tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agctactgaa tgagctgggt caatgagact 120  
 ctaggaagg ggctggaggg agtaatagat gtaaaatag atggaagtca gatataccat 180  
 gcagactctg tgaagggcag attcaccatc tccaaagaca atgctaagaa ctcaccgtat 240  
 ctccaaacga acagtctgag agctgaggac atgaccatgc atggctgtac ataaggtt 298

<210> 416  
 <211> 294  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-63\*02

<400> 416  
 gaggtggagc tgatagagtc catagagggc ctgagacaac ttgggaagtt cctgagactc 60  
 tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agctactgaa tgagctgggt caatgagact 120  
 ctaggaagg ggctggaggg agtaatagat gtaaaatag atggaagtca gatataccat 180  
 gcagactctg tgaagggcag attcaccatc tccaaagaca atgctaagaa ctcaccgtat 240  
 ctgcaaacga acagtctgag agctgaggac atgaccatgc atggctgtac ataa 294

<210> 417  
 <211> 298  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-32\*01

<400> 417  
 gaggtggagc tgatagagtc catagaggac ctgagacaac ctgggaagtt cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctagatt cgccttcagt agcttctgaa tgagccgagt tcaccagtct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg agtaatagat ataaaagatg atggaagtca gatacacat 180  
 gcagactctg tgaagggcag attctccatc tccaaagaca atgctaagaa ctctctgtat 240  
 ctgcaaatga aactcagag agctgaggac gtggccgtgt atggctatac ataagtc 298

<210> 418  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-54\*01

<400> 418  
 gaggtacagc tggaggagtc tgaagaaaac caaagacaac ttgggggagc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag actctggatt aaccttcagt agctactgaa tgagctcaga ttccaagct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg agtagtagat atatagtagg atagaagtca gctatgttat 180  
 gcacaatctg tgaagagcag attcaccatc tccaaagaaa atgccaagaa ctactctgt 240  
 ttgcaaatga acagctgag agcagagggc acggccgtgt attactgtat gtgagy 296

<210> 419  
 <211> 296  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: IGHV3-54\*04

<400> 419  
 gaggtacagc tggaggagtc tgaagaaaac caaagacaac ttgggggagc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag actctggatt aaccttcagt agctactgaa tgagctcaga ttccaaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg agtagtagat atatagtagg atagaagtca gctatgttat 180  
 gcacaatctg tgaagagcag attcaccatc tccaaagaaa atgccaagaa ctactctgt 240  
 ttgcaaatga acagtctgag agcagagggc acggccgtgt attactgtat gtgagt 296

<210> 420  
 <211> 207

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: IGHV3-54\*02

<400> 420

tagctactga atgagctcag attcccaggc tccaggggaag gggctggagt gagtagtaga 60

tatatagtac gatagaagtc agatatgta tgcacaatct gtgaagagca gattcacat 120

ctccaaaga aatgccaaga actcactccg ttgcaaatg aacagtctga gagcagaggg 180

cacggccgtg tattactgta tgtgagg 207

<210> 421

<211> 31

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: >IGHJ4\_1

<400> 421

tgaggagacg gtgaccaggg ttccttgcc c 31

<210> 422

<211> 31

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: >IGHJ4\_3

<400> 422

tgaggagacg gtgaccaggg ttccttgcc c 31

<210> 423

<211> 31

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: >IGHJ4\_2

<400> 423

tgaggagacg gtgaccaggg ttccttgcc c 31

<210> 424  
 <211> 32  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHJ3\_12

<400> 424  
 ctgaagagac ggtgaccatt gtccttgge cc 32

<210> 425  
 <211> 32  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHJ6\_1

<400> 425  
 ctgaggagac ggtgaccgtg gtccttgcc cc 32

<210> 426  
 <211> 31  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHJ6\_2

<400> 426  
 tgaggagacg gtgaccgtgg tcccttgcc c 31

<210> 427  
 <211> 32  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHJ6\_34

<400> 427  
 ctgaggagac ggtgaccgtg gtcctttgc cc 32

<210> 428  
 <211> 32  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: >IGHJ2\_1

<400> 428

ctgaggagac agtgaccagg gtgccacggc cc

32

<210> 429

<211> 32

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: >IGHJ5\_1

<400> 429

ctgaggagac ggtgaccagg gttccttggc cc

32

<210> 430

<211> 32

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: >IGHJ5\_2

<400> 430

ctgaggagac ggtgaccagg gttccttggc cc

32

<210> 431

<211> 32

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: >IGHJ1\_1

<400> 431

ctgaggagac ggtgaccagg gtgccctggc cc

32

<210> 432

<211> 34

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: >IGHJSEQ4\_1



|   |    |
|---|----|
| <400> 432<br>tgaggagacg gtgaccaggg ttccttgcc ccag                           | 34 |
| <210> 433<br><211> 34<br><212> ДНК<br><213> Не природная последовательность |    |
| <220><br><223> Искусственная ДНК: >IGHJSEQ4_3                               |    |
| <400> 433<br>tgaggagacg gtgaccaggg tcccttgcc ccag                           | 34 |
| <210> 434<br><211> 34<br><212> ДНК<br><213> Не природная последовательность |    |
| <220><br><223> Искусственная ДНК: >IGHJSEQ4_2                               |    |
| <400> 434<br>tgaggagacg gtgaccaggg ttccttgcc ccag                           | 34 |
| <210> 435<br><211> 35<br><212> ДНК<br><213> Не природная последовательность |    |
| <220><br><223> Искусственная ДНК: >IGHJSEQ3_12                              |    |
| <400> 435<br>ctgaagagac ggtgaccatt gtccttgcc cccag                          | 35 |
| <210> 436<br><211> 35<br><212> ДНК<br><213> Не природная последовательность |    |
| <220><br><223> Искусственная ДНК: >IGHJSEQ6_1                               |    |
| <400> 436<br>ctgaggagac ggtgaccgtg gtccttgcc cccag                          | 35 |

<210> 437  
 <211> 34  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHJSEQ6\_2  
  
 <400> 437  
 tgaggagacg gtgaccgtgg tccttgcc cccag 34

<210> 438  
 <211> 35  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHJSEQ6\_34  
  
 <400> 438  
 ctgaggagac ggtgaccgtg gtccttgc cccag 35

<210> 439  
 <211> 35  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHJSEQ2\_1  
  
 <400> 439  
 ctgaggagac agtgaccagg gtgccacggc cccag 35

<210> 440  
 <211> 35  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHJSEQ5\_1  
  
 <400> 440  
 ctgaggagac ggtgaccagg gtccttgc cccag 35

<210> 441  
 <211> 35  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: >IGHJSEQ5\_2

<400> 441

ctgaggagac ggtgaccagg gttccctggc cccag

35

<210> 442

<211> 35

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: >IGHJSEQ1\_1

<400> 442

ctgaggagac ggtgaccagg gtgcctggc cccag

35

<210> 443

<211> 36

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: >IGHV1

<220>

<221> иное\_свойство

<222> (18)..(18)

<223> n представляет собой a, c, g, или t

<220>

<221> иное\_свойство

<222> (20)..(20)

<223> n представляет собой a, c, g, или t

<400> 443

tgggtgcacc aggtccangn acaagggctt gagtgg

36

<210> 444

<211> 36

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: >IGHV2

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (18)..(18)  
 <223> n представляет собой a, c, g, или t

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (20)..(20)  
 <223> n представляет собой a, c, g, или t

<400> 444  
 tgggtgсgас aggctcgngn асаасgсctt gаgtgg

36

<210> 445  
 <211> 36  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHV3

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (18)..(18)  
 <223> n представляет собой a, c, g, или t

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (20)..(20)  
 <223> n представляет собой a, c, g, или t

<400> 445  
 tgggtgсgсс агатссngn gaaaggсctg gаgtgg

36

<210> 446  
 <211> 36  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHV4

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (18)..(18)  
 <223> n представляет собой a, c, g, или t

<220>

<221> иное\_свойство  
 <222> (20)..(20)  
 <223> n представляет собой a, c, g, или t

<400> 446  
 tgggtccgcc agscycsnngn gaaggggctg gagtgg

36

<210> 447  
 <211> 36  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHV5

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (18)..(18)  
 <223> n представляет собой a, c, g, или t

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (20)..(20)  
 <223> n представляет собой a, c, g, или t

<400> 447  
 tgggtccgcc aggctccngn aaaggggctg gagtgg

36

<210> 448  
 <211> 36  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHV6

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (18)..(18)  
 <223> n представляет собой a, c, g, или t

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (20)..(20)  
 <223> n представляет собой a, c, g, или t

<400> 448  
 tgggtctgcc aggctccngn gaaggggcag gagtgg

36

<210> 449  
 <211> 37  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGH7\_3.25p  
  
 <400> 449  
 tgtgtccgcc aggtccagg gaatgggctg gagttgg 37

<210> 450  
 <211> 37  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGH8\_3.54p  
  
 <400> 450  
 tcagattccc aagctccagg gaaggggctg gagtgag 37

<210> 451  
 <211> 37  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGH9\_3.63p  
  
 <400> 451  
 tgggtcaatg agactctagg gaaggggctg gagggag 37

<210> 452  
 <211> 48  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHJ4\*01/1-48  
  
 <400> 452  
 actactttga ctactggggc caaggaacc ttgtcacctg ctctcag 48

<210> 453  
 <211> 48

<212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHJ4\*03/1-48  
  
 <400> 453  
 gctactttga ctactggggc caagggacc ttggtcacctg ctctctcag 48  
  
  
 <210> 454  
 <211> 48  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHJ4\*02/1-48  
  
 <400> 454  
 actactttga ctactggggc cagggaacc ttggtcacctg ctctctcag 48  
  
  
 <210> 455  
 <211> 50  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHJ3\*01/1-50  
  
 <400> 455  
 tgatgctttt gatgtctggg gccaaggac aatggtcacctg ctctctcag 50  
  
  
 <210> 456  
 <211> 50  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHJ3\*02/1-50  
  
 <400> 456  
 tgatgctttt gatgtctggg gccaaggac aatggtcacctg ctctctcag 50  
  
  
 <210> 457  
 <211> 63  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>

<223> Искусственная ДНК: >IGHJ6\*01/1-63

<400> 457

attactacta ctactacggt atggacgtct gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct 60

cag 63

<210> 458

<211> 63

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: >IGHJ6\*02/1-62

<400> 458

attactacta ctactacggt atggacgtct gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct 60

cag 63

<210> 459

<211> 63

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: >IGHJ6\*04/1-63

<400> 459

attactacta ctactacggt atggacgtct gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct 60

cag 63

<210> 460

<211> 63

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: >IGHJ6\*03/1-62

<400> 460

attactacta ctactactac atggacgtct gggggcaagg gaccacggtc accgtctcct 60

cag 63

<210> 461

<211> 53



<212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHJ2\*01/1-53  
  
 <400> 461  
 ctactggtag ttgatctct ggggccgtgg cacctgggc actgtctct cag 53

<210> 462  
 <211> 51  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHJ5\*01/1-51  
  
 <400> 462  
 acaactggtt cgactcctgg ggccaagga ccctgggtcac cgtctcctca g 51

<210> 463  
 <211> 51  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHJ5\*02/1-51  
  
 <400> 463  
 acaactggtt cgaccctgg ggccaggga ccctgggtcac cgtctcctca g 51

<210> 464  
 <211> 52  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Искусственная ДНК: >IGHJ1\*01/1-52  
  
 <400> 464  
 gctgaatact tccagcactg gggccagggc accctgggtca ccgtctctc ag 52

<210> 465  
 <211> 61  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность  
  
 <220>

<223> Искусственная ДНК: >IGHJ2P\*01/1-61

<400> 465

ctacaagtgc ttggagcact ggggcagggc agcccggaca ccgtctcct gggaacgtca 60

g 61

<210> 466

<211> 54

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: >IGHJ1P\*01/1-54

<400> 466

aaagtgctg ggggtcccct gaaccgacc cgcctgaga ccgcagccac atca 54

<210> 467

<211> 52

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: >IGHJ3P\*01/1-52

<400> 467

cttgcggtg gactcccag ccgacagtgg tggctggct tctgaggggt ca 52

<210> 468

<211> 58

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBJ1-2

<400> 468

aatgatacgg cgaccaccga gatctacctt caacggtaa cctggcccc gaaccgaa 58

<210> 469

<211> 284

<212> ДНК

<213> Не природная последовательность

<220>

<223> Искусственная ДНК: TRBV2\*02

<400> 469  
 gaacctgaag tcaccagac tccagccat caggtcacac agatgggaca ggaagtgatc 60  
 ttgactgtg tccccatctc taatcactta tacttctatt ggtacagaca aatcttgggg 120  
 cagaaagtcg agttctggt ttcttttat aataatgaaa tctcagagaa gtctgaaata 180  
 ttcgatgatc aattctcagt tgaaggcct gatggatcaa atttactct gaagatccgg 240  
 tccacaaagc tggaggactc agccatgtac ttctgtgcca gcag 284

<210> 470  
 <211> 33  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: Jseq 1-1

<400> 470  
 асаactgtga gtctggtgcc ttgtcсааag ааа 33

<210> 471  
 <211> 33  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: Jseq 1-2

<400> 471  
 асаacggtta acctggtccc cгаaccгаag gtg 33

<210> 472  
 <211> 33  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: Jseq 1-3

<400> 472  
 асаacagtga gccaacttcc ctctcсаааа tat 33

<210> 473  
 <211> 33  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

|       |                                      |    |
|-------|--------------------------------------|----|
| <220> |                                      |    |
| <223> | Искусственная ДНК: Jseq 1-4          |    |
| <400> | 473                                  |    |
|       | aagacagaga gctgggtcc actgссаааа аас  | 33 |
| <210> | 474                                  |    |
| <211> | 33                                   |    |
| <212> | ДНК                                  |    |
| <213> | Не природная последовательность      |    |
| <220> |                                      |    |
| <223> | Искусственная ДНК: Jseq 1-5          |    |
| <400> | 474                                  |    |
|       | aggatggaga gtcgagtccc atcaccаааа tgc | 33 |
| <210> | 475                                  |    |
| <211> | 33                                   |    |
| <212> | ДНК                                  |    |
| <213> | Не природная последовательность      |    |
| <220> |                                      |    |
| <223> | Искусственная ДНК: Jseq 1-6          |    |
| <400> | 475                                  |    |
|       | gtcacagtga gcctggтccc gttccсаааg tgg | 33 |
| <210> | 476                                  |    |
| <211> | 33                                   |    |
| <212> | ДНК                                  |    |
| <213> | Не природная последовательность      |    |
| <220> |                                      |    |
| <223> | Искусственная ДНК: Jseq 2-1          |    |
| <400> | 476                                  |    |
|       | agcacggtga gccgtgtccc tggcccgaag аас | 33 |
| <210> | 477                                  |    |
| <211> | 33                                   |    |
| <212> | ДНК                                  |    |
| <213> | Не природная последовательность      |    |
| <220> |                                      |    |
| <223> | Искусственная ДНК: Jseq 2-2          |    |

|   |    |
|---|----|
| <400> 477<br>agtacgtca gcctagagcc ttctcaaaa aac                             | 33 |
| <210> 478<br><211> 33<br><212> ДНК<br><213> Не природная последовательность |    |
| <220><br><223> Искусственная ДНК: Jseq 2-3                                  |    |
| <400> 478<br>agcactgtca gccgggtgcc tggcccaaaa tac                           | 33 |
| <210> 479<br><211> 33<br><212> ДНК<br><213> Не природная последовательность |    |
| <220><br><223> Искусственная ДНК: Jseq 2-4                                  |    |
| <400> 479<br>agcactgaga gccgggtccc ggcgccgaag tac                           | 33 |
| <210> 480<br><211> 33<br><212> ДНК<br><213> Не природная последовательность |    |
| <220><br><223> Искусственная ДНК: Jseq 2-5                                  |    |
| <400> 480<br>agcaccagga gccgcgtgcc tggcccgaag tac                           | 33 |
| <210> 481<br><211> 33<br><212> ДНК<br><213> Не природная последовательность |    |
| <220><br><223> Искусственная ДНК: Jseq 2-6                                  |    |
| <400> 481<br>agcacgtca gcctgctgcc ggccccgaaa gtc                            | 33 |

<210> 482  
 <211> 33  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: Jseq 2-7

<400> 482  
 gtgaccgtga gcctgggtgcc cggcccggaag tac 33

<210> 483  
 <211> 34  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBJ1-5

<220>  
 <221> иное\_свойство  
 <222> (1)..(1)  
 <223> n представляет собой а, с, г, или т; 5 конец модифицированный универсальным "обратным" праймером

<400> 483  
 nacstaggat ggagagtcca gtcccatcac caaa 34

<210> 484  
 <211> 58  
 <212> ДНК  
 <213> Не природная последовательность

<220>  
 <223> Искусственная ДНК: TRBJ1-5

<400> 484  
 aatgatcgg cgaccaccga gatctaccta ggatggagag tcgagtccca tcaccaaa 58